



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 694 33 843 T2** 2005.06.23

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 147 781 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 33 843.5**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 117 430.7**

(96) Europäischer Anmeldetag: **24.08.1994**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **09.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.06.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61L 31/14**

A61L 31/00, A61K 6/00, B29C 67/06,

B29C 41/12, A61K 9/00

(30) Unionspriorität:

127642 28.09.1993 US

(73) Patentinhaber:

Atrix Laboratories, Inc., Fort Collins, Col., US

(74) Vertreter:

Patentanwälte Leifert & Steffan, 40213 Düsseldorf

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Polson, Alan M., Fort Collins, Colorado 80524, US;
Swanbom, Deryl D., Fort Collins, Colorado 80521,
US; Dunn, Richard L., Fort Collins, Colorado
80524, US; Cox, Charles P., Fort Collins, Colorado
80526, US; Norton, Richard L., Fort Collins,
Colorado 80525, US; Lowe, Bryan K., Fort Collins,
Colorado 80521, US; Peterson, Kenneth S.,
Lancaster, Pennsylvania 17603, US**

(54) Bezeichnung: **Biologisch abbaubares Implantat-Vorprodukt**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Im Verlauf einer periodontalen Erkrankung verursacht die Infektion von Zahnfleischgewebe durch Plaquebakterien das Zurückweichen der Ligamente, welche Zahnfleisch und Zähne verbinden, die Dekalzifizierung der knöchernen Struktur, welche die Zahnwurzeln im Knochen halten, und die Bildung von Periodontaltaschen im Zahnfleischgewebe welches an die Zähne angrenzt. Es ist bekannt, dass erfolgreiche Wiederherstellung des Zahnfleisches eintritt, wenn Periodontalligamentzellen bevorzugt vor Zahnfleischepithelzellen, Zahnfleischfibroblasten oder Osteoblasten die Wurzeloberflächen kolonisieren können. Chirurgische Eingriffe allein resultieren jedoch nicht in der Wiederherstellung verlorenen Periodontiums.

[0002] In einem Versuch, die Wiederherstellung von Zahnfleisch zu fördern und zu erreichen, wurden Implantationstechniken entwickelt. Zum Beispiel wurden mikroporöse Membranen wie der Millipore® Filter und GORE-TEX® Membranen zur Anwendung bei der Regenerierung von Periodontalgewebe entwickelt. Üblicherweise wird der Periodontallappen aufgeschnitten und die mikroporöse Membran wird chirurgisch eingesetzt, so dass die Oberfläche der Zahnwurzel bedeckt ist, und Epithelzellen physisch daran gehindert werden, apikal an der Wurzeloberfläche entlangzuwandern.

[0003] Diese Membranen haben mehrere Nachteile. Abgesehen davon, dass sie variable Ergebnisse liefern, ist ein zweiter chirurgischer Eingriff nötig, um die Membran zu entfernen, nachdem die Regeneration des Gewebes erreicht wurde, da die Membranen nicht biologisch abbaubar sind. Im Zusammenhang mit ihrer Verwendung gibt es außerdem häufigeres Auftreten von Infektionen.

[0004] Um die chirurgische Entfernung eines Implantates auszuschließen, wurden Membranen aus bioabsorbierbarem Material wie mikrofibrillärem Kollagen, Polymilchsäure und Polygalactin(Vicryl®)-Gewebe verwendet. Das Anpassen und Positionieren dieser Membranen an der Implantationsstelle ist beschwerlich und zeitaufwändig, und der therapeutische Effekt dieser Membranen war unberechenbar. Zusätzlich war die Abbauzeit der aus Kollagen bestehenden Membranen variabel, und das Risiko von nachteiligen immunologischen Reaktionen auf dieses fremde Proteinmaterial im Körper ist Grund für starke Bedenken.

[0005] Ein flüssiges System, welches ein biologisch abbaubares Polymer enthält, wurde entwickelt, bei dem die Lösung in eine Implantationsstelle injiziert wird und in situ aushärtet, so dass ein biologisch ab-

baubares Implantat gebildet wird, welches eine feste mikroporöse Matrix besitzt. Vorteilhafterweise muss das Implantat nicht chirurgisch entfernt werden. Die kontrollierte Einbringung und Eindämmung eines flüssigen Systems innerhalb eines bestimmten Bereichs in der Implantationsstelle ist jedoch schwierig, und die Flüssigkeit kann sich auf andere Bereiche als die Implantationsstelle ausdehnen.

[0006] Daher besteht Bedarf an einem Artikel, welcher die kontrollierte Platzierung einer flüssigen Polymerlösung in einer Implantationsstelle zur Bildung eines Implantates erleichtert. Ein weiterer Bedarf ist die Entwicklung einer Vorstufe eines festen Implantates, welche weder vollständig flüssig, noch vollständig fest ist, sondern in situ aushärtet, so dass ein festes mikroporöses Implantat gebildet wird. Es besteht auch Bedarf an einer Vorstufe eines festen Implantats, welche auf einen Gewebedefekt in einem tierischen Lebewesen aufgebracht und in situ geformt und modelliert werden kann, um sich an den Defekt anzupassen. Noch ein weiterer Bedarf ist die Entwicklung von in vivo und ex vivo Verfahren zur Herstellung einer Implantatvorstufe mit derartigen Charakteristika.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Diese und andere Ziele sind durch die vorliegende Erfindung erreicht, welche sich auf eine Implantatvorstufe zur Implantierung in ein tierisches Lebewesen wie einen Menschen oder ein anderes Säugetier bezieht, die in situ schließlich zu einem festen Implantat mit einer mikroporösen Matrix aushärten wird. Die Erfindung liefert auch ein Verfahren zur Herstellung und Verwendung der Implantatvorstufe. Eine Vorrichtung zur ex vivo Bildung einer Implantatvorstufe und ein Kit, welches die Vorrichtung enthält, werden ebenfalls zur Verfügung gestellt.

[0008] Die Implantatvorstufe ist eine zweiteilige Struktur, die sich aus einem äußeren Sack mit einem flüssigen Inhalt zusammensetzt. Die Implantatvorstufe besteht aus einem biokompatiblen, biologisch abbaubaren und/oder bioerodierbaren, wasserlöslichen, thermoplastischen Polymer oder Copolymer, welches im Wesentlichen unlöslich in einem wässrigen Medium ist, und einem pharmazeutisch akzeptablen, wasserlöslichen, organischen Lösungsmittel. Die zweiteilige Struktur der Implantatvorstufe wird gebildet durch in Kontakt bringen einer Portion einer wasserkoagulierbaren Polymerlösung mit Wasser oder anderem wässrigen Medium, woraufhin das Lösungsmittel in das wässrige Medium abgeführt wird. Dies bringt das Polymer auf der Oberfläche der Polymerlösungs-Portion, welche an das wässrige Medium angrenzt, zum koagulieren, so dass ein äußerer Sack gebildet wird, der eine feste Konsistenz besitzt, welche von gelatinös bis wachsartig reicht, während die Lösung innerhalb des Sacks (d. h. der Sackinhalt)

eine Flüssigkeit bleibt. Der Sackinhalt der Implantatvorstufe kann eine Konsistenz besitzen, welche von wässrig bis leicht viskos reicht.

[0009] Die Implantatvorstufe kann auf eine Implantationsstelle in einem tierischen Lebewesen, wie einen Hohlraum, einen Defekt, einen chirurgischen Einschnitt und derartiges in oder auf einem harten oder weichen Gewebe aufgebracht werden. Nachdem sie in die Implantationsstelle eingebracht wurde, bildet die Implantatvorstufe durch das Abführen des organischen Lösungsmittels in umgebende Gewebeflüssigkeiten und die weitere Koagulation des Polymers schließlich ein festes mikroporöses Implantat. Vorzugsweise besitzt die Matrix des resultierenden Implantats eine zweischichtige Porenstruktur mit einem hochporösen inneren Kernteil und einer vergleichsweise weniger porösen äußeren Oberflächenschicht oder Haut. Poren werden in der festen Matrix des Implantats durch Abführen des Lösungsmittels aus der Zusammensetzung in umgebende Gewebeflüssigkeiten gebildet. Optional kann die Implantatvorstufe ein separates porenbildendes Agens wie z. B. Saccharose, Natriumchlorid, ein cellulosebasiertes Polymer und derartiges enthalten, welches in der Lage ist, Poren in der Polymermatrix des festen Implantats zu bilden.

[0010] Das resultierende feste Implantat ist biologisch abbaubar, bioabsorbierbar und/oder bioerodierbar und wird nach und nach in die umgebenden Gewebeflüssigkeiten wie z. B. Blutserum, Lymphe, Zerebrospinalflüssigkeit („cerebro spinal fluid“, CSF), Speichel und derartiges absorbiert und wird durch enzymatische, chemische oder zelluläre hydrolytische Einwirkung abgebaut. Im Allgemeinen wird das Implantat in einem Zeitraum von bis zu etwa 2 Jahren bis etwa 3 Jahren, vorzugsweise innerhalb von etwa 1–9 Monaten, vorzugsweise innerhalb von etwa 60–180 Tagen absorbiert. Das Implantat kann z. B. zur selektiven Steigerung von Zellwachstum und Geweberegeneration, Lieferung von biologisch aktiven Substanzen an das tierische Lebewesen und derartiges verwendet werden.

[0011] Die Implantatvorstufe kann auch ein biologisch aktives Agens oder bioaktives Agens wie z. B. ein entzündungshemmendes Agens, ein antivirales Agens, ein antibakterielles oder antifungales Agens, das nützlich bei der Behandlung von und Vorbeugung vor Infektionen an der Implantationsstelle ist, einen Wachstumsfaktor, ein Hormon und derartiges enthalten. Das aus der in situ Koagulation der Implantatvorstufe resultierende Implantat kann dann als System zur Lieferung des biologisch aktiven Agens an das tierische Lebewesen dienen.

[0012] Ein Freisetzungsraten-modifizierendes Agens kann ebenfalls in der Implantatvorstufe enthalten sein, um die Abbaurate der Implantatmatrix

und/oder die Freisetzungsraten eines biologisch aktiven Agens aus der Implantatmatrix in vivo zu kontrollieren. Beispiele von geeigneten Substanzen zur Einbringung als Freisetzungsraten-modifizierendes Agens schließen Dimethylcitrat, Triethylcitrat, Ethylheptanoat, Glycerin, Hexandiol und derartiges ein.

[0013] Die Erfindung schließt auch ein Verfahren zur Herstellung der Implantatvorstufe ein. Die Implantatvorstufe kann in vivo oder ex vivo durch (a) Beschichten der Oberfläche eines geeigneten Trägersubstrates mit einer effektiven Menge eines wässrigen Mediums zur Bildung einer Schicht; (b) Verteilen einer effektiven Menge einer flüssigen Polymerlösung, welche aus einem wasserkoagulierbaren, biologisch abbaubaren, thermoplastischen Polymer wie Polylactid, Polycaprolacton, Polyglycolid oder einem Copolymer daraus, und einem wasserlöslichen, pharmazeutisch akzeptablen, organischen Lösungsmittel wie N-Methyl-2-pyrrolidon hergestellt wurde, auf der wässrigen Schicht; (c) Aufbringen einer effektiven Menge eines wässrigen Mediums auf die Oberfläche der Polymerlösung; und (d) koagulieren lassen des Polymers, welches an das wässrige Medium angrenzt, so dass die Implantatvorstufe mit dem äußeren Sack mit einem flüssigen Inhalt gebildet wird. Vorzugsweise wird die Dicke der Implantatvorstufe z. B. durch Komprimieren der koagulierenden Polymermasse zwischen zwei festen, flachen Oberflächen wie einer Glassplatte, porösem Plastik und derartigem kontrolliert. Das wässrige Medium wird auf die Oberfläche des Trägersubstrates und die Oberfläche der Polymerlösung in einer geringen, aber effektiven Menge aufgebracht, um die Koagulation des Polymers zur Bildung des äußeren Sackes der Implantatvorstufe zu initiieren.

[0014] Die Implantatvorstufe kann in vivo gebildet werden, indem die Polymerlösung auf einem harten oder weichen Gewebe oder einem anderen Trägersubstrat im Körper eines tierischen Lebewesens verteilt wird. Die Vorstufe kann auch ex vivo durch Verteilen der Polymerlösung auf einem Trägermaterial, welches z. B. aus Glas, einem porösen Plastik, gesintertem nichtrostendem Stahl, Porzellan, Knochenmaterial und anderen derartigen Materialien besteht, gebildet werden.

[0015] In einer Variation der Bildung einer Implantatvorstufe wird eine Menge der obengenannten flüssigen Polymerlösung auf die Oberfläche des Trägersubstrates aufgebracht, so dass eine Linie gebildet wird, welche eine Begrenzung um eine definierte Fläche darstellt. Die Implantatvorstufe kann dann innerhalb der von der begrenzenden Linie bestimmten Fläche gebildet werden. Wenn die obengenannte begrenzende Linie in vivo auf einem Gewebedefekt gebildet wird, kann eine Implantatvorstufe außerhalb des Körpers gebildet, und innerhalb der durch die begrenzende Linie bestimmten Fläche auf den Defekt

aufgebracht werden. Optional kann eine Trägerschicht auf die Gewebeoberfläche aufgebracht werden, um ein adhäsives Substrat zur Sicherung der Implantatvorstufe auf der Oberfläche des Gewebedefekts zu bieten. Geeignete Substanzen zur Bildung einer adhäsiven Trägerschicht schließen z. B. die obengenannte flüssige Polymerlösung, eine wasserlösliche Substanz wie Gelatine und derartiges ein. Die Trägerschicht kann in Form eines Kügelchens, eines Films oder einer Beschichtung und derartigen Formen vorliegen, und eine gewünschte Dicke besitzen.

[0016] Die Erfindung schließt auch eine Vorrichtung zur ex vivo Bildung einer Implantatvorstufe ein. Die Vorrichtung ist vorzugsweise ein zweiteiliger Zusammenbau, welcher ein Trägermittel zum Halten der Polymerlösung auf einer Oberfläche während der Bildung einer Implantatvorstufe – wie eine poröse Platte oder einen Block – und ein Mittel zur Kompression der Polymerlösung während der Bildung der Implantatvorstufe umfasst. Vorzugsweise sind das Trägermittel und das Kompressionsmittel durch Scharniervorrichtungen miteinander verbunden, welche entlang einer Kante des Trägermittels und des Kompressionsmittels angeordnet sind, so dass das Kompressionsmittel umgeschwenkt und auf die Polymerlösung auf dem Trägermittel aufgebracht werden kann. Das Trägermittel und/oder das Kompressionsmittel sind vorzugsweise aus einem porösen Material wie z. B. einem porösen Plastik, gesintertem nichtrostendem Stahl, Porzellan und anderen derartige Materialien, die Wasser absorbieren können, hergestellt. Ein wässriges Medium wird als Schicht über der Oberfläche des Trägermittels aufgebracht, die Polymerlösung wird über der wässrigen Schicht aufgebracht und eine zweite wässrige Schicht wird über der Polymerlösung aufgebracht. Vorzugsweise werden zwei oder mehrere Abstandhalter – wie eine Unterscheibe – auf der Oberfläche des Trägermittels angeordnet, so dass eine definierte Fläche zwischen ihnen gebildet wird, und die Implantatvorstufe wird auf der Fläche zwischen den Abstandhaltern gebildet. Das Kompressionsmittel wird dann über dem Trägermittel positioniert, so dass die Abstandhalter und die koagulierende Polymerlösung sandwichartig zwischen ihnen eingeschlossen werden, wobei die koagulierende Polymermasse vorzugsweise komprimiert wird. Das Trägermittel und das Kompressionsmittel der Vorrichtung werden in einer sandwichartigen Anordnung gehalten, bis sich der äußere Sack der Implantatvorstufe gebildet hat. Das Trägermittel und das Kompressionsmittel werden dann getrennt, und die resultierende Implantatvorstufe wird aus der Vorrichtung entfernt, nach Wunsch zurechtgeschnitten, und in die Implantationsstelle eingebracht.

[0017] Ebenfalls zur Verfügung gestellt ist ein Kit, welches in Kombination die Vorrichtung zur Herstellung der Vorstufe, ein oder mehrere Mittel zur Bildung

von Begrenzungen, eine Menge der obengenannten Polymerlösung in einem oder mehreren Fläschchen oder anderen Behältern, und eine Menge eines wässrigen Mediums – vorzugsweise einer phosphatgepufferten Salzlösung – in einem oder mehreren Fläschchen oder anderen derartigen Behältern enthält. Das Kit kann ebenfalls eine Pinzette oder ein anderes Mittel zum Aufnehmen der gebildeten Implantatvorstufe; eine kalibrierte Pinzette oder andere derartige Mittel zum Ausmessen der Dimensionen des Gewebedefekts und/oder der Implantatvorstufe; eine gerasterte Schablone oder andere derartige Mittel zum Ausmessen der Dimensionen der Implantatvorstufe; ein Skalpell, eine Rasierklinge oder andere derartige Mittel zum Zurechtschneiden der Implantatvorstufe auf eine gewünschte Größe; und/oder einen Baumwolltupfer oder andere derartige Mittel zum Abtupfen des wässrigen Mediums von der Oberfläche der Implantatvorstufe enthalten.

[0018] Die Erfindung schließt ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung eines Gewebedefekts in einem tierischen Lebewesen ein. Die Implantatvorstufe kann zum Beispiel zur Steigerung von Zellwachstum und Geweberegeneration, Wund- und Organwiederherstellung, Nervenregeneration, Regeneration von hartem und weichem Gewebe, und derartigem verwendet werden. Gemäß der Erfindung wird die obengenannte Implantatvorstufe auf den Gewebedefekt aufgebracht und koagulieren gelassen, so dass sich ein Implantat mit einer festen mikroporösen Matrix bildet.

[0019] Wie hierin verwendet, soll der Ausdruck „Implantationsstelle“ eine Stelle einschließen, in oder auf welcher die Implantationsvorstufe gebildet oder in oder auf welche sie aufgebracht wird, wie z. B. ein weiches Gewebe wie Muskel oder Fett oder ein hartes Gewebe wie Knochen. Beispiele von Implantationsstellen schließen einen Gewebedefekt wie eine Geweberegenerationsstelle; einen Hohlraum wie eine Periodontaltasche, einen chirurgischer Einschnitt oder eine andere gebildete Tasche oder Höhlung; eine natürliche Höhlung wie die orale, vaginale, rektale oder nasale Höhlung, den Cul-de-Sac des Auges und derartiges; und andere Stellen, in welche die Implantatvorstufe eingebracht und zu einem festen Implantat gebildet werden kann ein. Der Ausdruck „biologisch abbaubar“ bedeutet, dass das Polymer und/oder die Polymermatrix des Implantates mit der Zeit durch die Einwirkung von Enzymen, durch hydrolytische Einwirkung und/oder durch andere ähnliche Mechanismen im menschlichen Körper abgebaut wird. Mit „bioerodierbar“ ist gemeint, dass die Implantatmatrix mit der Zeit durch – zumindest teilweise – den Kontakt mit Substanzen, welche in den umgebenden Gewebeflüssigkeiten gefunden werden, zelluläre Einwirkung und derartiges erodieren oder abgebaut werden. Mit „bioabsorbierbar“ ist gemeint, dass die Polymermatrix im menschlichen Körper z. B.

durch eine Zelle, ein Gewebe und derartiges abgebaut und absorbiert wird.

[0020] Da die Implantatvorstufe nicht wie eine Flüssigkeit fließt, bietet sie leichte Manipulierung und Platzierung eines flüssigen Polymersystems zur Bildung eines Implantats auf einer ausgewählten Fläche eines Gewebedefekts ohne das unkontrollierte Fließen der Polymerlösung aus der Fläche der Implantationsstelle. Die vorliegende Implantatvorstufe bietet ein System zur Bildung eines Implantats mit einer gewünschten Dicke, Größe und Form. Anders als ein festes Implantat ist die Implantatvorstufe leicht zu manipulieren und kann innerhalb der Stelle des Defekts geformt und modelliert werden, während sie aushärtet. Vorteilhafterweise erlaubt die Formbarkeit der Implantatvorstufe es dieser, sich an Unregelmäßigkeiten, Furchen, Spalten, Löcher und derartiges in der Stelle des Gewebedefekts anzupassen. Zusätzlich ist die Oberfläche der Implantatvorstufe klebrig und neigt dazu, an der Stelle zu verbleiben, an der sie auf einen Gewebedefekt aufgebracht wird.

Kurze Beschreibung der Abbildungen

[0021] Abb. 1 ist eine perspektivische Ansicht einer erfindungsgemäßen Ausführungsform einer Vorrichtung zur Bildung einer Vorstufe.

[0022] Abb. 2 ist eine perspektivische Ansicht der Vorrichtung zur Bildung einer Vorstufe aus Abb. 1, welche die Platzierung einer Anzahl von Abstandhaltern darauf zeigt.

[0023] Abb. 3 ist eine Seitenansicht der Vorrichtung zur Bildung einer Vorstufe aus Abb. 2, welche die Platzierung der wässrigen Schichten und der Polymerlösungs-Schicht in der Fläche zwischen den Abstandhaltern zeigt.

[0024] Abb. 4 ist eine Seitenansicht der Vorrichtung zur Bildung einer Vorstufe aus Abb. 3, welche die Vorrichtung in geschlossener Position während der Bildung einer Implantatvorstufe zeigt.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0025] Die vorliegende Erfindung bietet eine Implantatvorstufe in Form eines äußeren Sackes mit einem flüssigen Inhalt zur Implantierung in ein tierisches Lebewesen. Der äußere Sack der Implantatvorstufe besitzt eine feste Konsistenz, welche von gelatinös bis modellierbar und wachsähnlich reicht. Die Implantatvorstufe besteht aus einem biologisch abbaubaren, wasserkoagulierbaren, thermoplastischen Polymer in Kombination mit einem wasserlöslichen, nicht toxischen organischen Lösungsmittel.

[0026] Bei Implantierung in den Körper eines tierischen Lebewesens wird das organische Lösungsmit-

tel der Implantatvorstufe in umgebende Gewebeflüssigkeiten abgeführt und das Polymer koaguliert, so dass ein festes, mikroporöses Implantat gebildet wird. Das resultierende feste Implantat hat eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten, wie z. B. ein Barriersystem für die Steigerung von Zellwachstum und Geweberegeneration, Lieferung von biologisch aktiven Agenzien wie Arzneimitteln oder Medikamenten und derartiges.

Polymerlösung

[0027] Um die Implantatvorstufe herzustellen, wird eine flüssige Polymerlösung formuliert, welche ein biologisch abbaubares, wasserkoagulierbares, thermoplastisches Polymer wie ein Polylactid, Polycaprolacton, Polyglycolid oder Copolymer daraus in Kombination mit einem wasserlöslichen, nicht toxischen, organischen Lösungsmittel wie N-Methylpyrrolidon umfasst, wie in US Patent Nr. 4.938.763 für Dunn et al. (am 3. Juli 1990 erteilt), dessen Offenbarung durch Verweis hierin eingeschlossen ist, offenbart. Die Polymerlösung kann optional ein porenbildendes Agens enthalten.

[0028] Die Polymere oder Copolymere sind im Wesentlichen unlöslich in Wasser und Körperflüssigkeiten, und biologisch abbaubar und/oder bioerodierbar im Körper eines tierischen Lebewesens. Die Implantatvorstufe und das resultierende feste Implantat sind insofern biokompatibel, als weder das Polymer noch das Lösungsmittel oder die Polymermatrix wesentliche Gewebeerirritationen oder Nekrosen an der Implantationsstelle verursachen.

Thermoplastische Polymere

[0029] Thermoplastische Polymere, die nützlich in der flüssigen Polymerlösung zur Bildung der Implantatvorstufe sind, schließen pharmazeutisch kompatible Polymere ein, die biologisch abbaubar und bioabsorbierbar sind, bei Wärmeeinfluss weich werden, aber bei Abkühlung wieder in ihren ursprünglichen Zustand zurückkehren. Die thermoplastischen Polymere sind in der Lage, sich im Wesentlichen in einem wasserlöslichen Träger oder Lösungsmittel zu lösen, so dass eine Lösung gebildet wird. Die thermoplastischen Polymere sind weiterhin in der Lage zu koagulieren oder fest zu werden, so dass ein äußerer Sack mit einer festen Konsistenz gebildet wird, die von gelatinös bis wachsartig reicht, und schließlich bei Abführung der Lösungsmittelkomponente aus der Polymerlösung und dem Kontakt des Polymers mit einem wässrigen Medium zu einer festen, mikroporösen Matrix zu koagulieren.

[0030] Thermoplastische Polymere, die zur Verwendung in der Polymerlösung geeignet sind, schließen im Allgemeinen jegliche ein, welche die obengenannten Charakteristika besitzen. Beispiele sind Polylacti-

de, Polyglycolide, Polycaprolactone, Polyanhydride, Polyamide, Polyurethane, Polyesteramide, Polyorthoester, Polydioxanone, Polyacetale, Polyketale, Polycarbonate, Polyphosphazene, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyalkylenoxalate, Polyalkylensuccinate, Poly(malinsäure), Poly(aminosäuren), Poly(methylvinylether), Poly(maleinsäureanhydrid), Chitin, Chitosan und Copolymere, Terpolymere oder Kombinationen oder Mischungen daraus. Polyactide, Polycaprolactone, Polyglycolide und Copolymere daraus sind hoch bevorzugte thermoplastische Polymere.

[0031] Das thermoplastische Polymer wird mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel kombiniert, so dass eine Lösung gebildet wird. Die Löslichkeit oder Mischbarkeit eines Polymers in einem bestimmten Lösungsmittel wird in Abhängigkeit von Faktoren wie der Kristallinität, Hydrophobizität, Kapazität für Wasserstoffbrückenbildung, und Molekulargewicht des Polymers variieren. Dementsprechend werden das Molekulargewicht und die Konzentration des Polymers in dem Lösungsmittel angepasst, um die gewünschte Löslichkeit zu erreichen. Hoch bevorzugte thermoplastische Polymere sind jene, die einen niedrigen Kristallisationsgrad, einen niedrigen Grad an Wasserstoffbrückenbildung, niedrige Löslichkeit in Wasser und hohe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln besitzen.

Lösungsmittel

[0032] Geeignete Lösungsmittel zur Verwendung in der Lösung des thermoplastischen Polymers sind jene, die biokompatibel, pharmazeutisch akzeptabel, mischbar mit dem Polymer-Bestandteil und Wasser und in der Lage sind, in ein wässriges Medium wie z. B. Gewebeflüssigkeiten, welche die Implantationsstelle umgeben, wie Blutserum, Lymphe, Zerebrospinalflüssigkeit (CSF), Speichel und derartiges zu diffundieren. Vorzugsweise besitzt das Lösungsmittel ein Hildebrand (HLB) Löslichkeitsverhältnis von etwa $9-13 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$. Der Polaritätsgrad des Lösungsmittels sollte effektiv sein, um mindestens etwa 10% Löslichkeit in Wasser zu bieten und die Polymerkomponente zu lösen.

[0033] Lösungsmittel, die nützlich in der flüssigen Polymerlösung sind, schließen z. B. N-Methyl-2-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon, C_2 - bis C_6 -Alkanole, Propylen glycol, Aceton, Alkylester wie Methylacetat, Ethylacetat, Ethyllactat, Alkylketone wie Methyl ethylketon, Dialkylamide wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethylsulfon, Tetrahydrofuran, zyklische Alkylamide wie Caprolactam, Decylmethylsulfoxid, Ölsäure, Propylencarbonat, aromatische Amide wie N,N-Diethyl-m-toluamid, 1-Dodecylazacycloheptan-2-on und derartiges ein. Bevorzugte erfindungsgemäße Lösungsmittel schließen N-Methyl-2-pyrrolidon, 2-Pyrrolidon, Dimethylsulfoxid, Ethyllactat und Propylen-

carbonat ein.

[0034] Eine Mischung von Lösungsmitteln, welche verschiedene Löslichkeitsgrade für die Polymerkomponenten bieten, können verwendet werden, um die Koagulationsrate von Polymeren zu erhöhen, die eine langsame Koagulations- oder Härterungsrate zeigen. Zum Beispiel kann das Polymer mit einem die Koagulationsrate fördernden Lösungsmittelsystem aus einer Mischung eines guten Lösungsmittels (d. h. eines Lösungsmittels, welches einen hohen Löslichkeitsgrad bietet) mit einem schlechteren Lösungsmittel (d. h. Lösungsmittel, welches einen niedrigen Lösungsgrad bietet) oder einem Nicht-Lösungsmittel (d. h. einem, in dem das Polymer unlöslich ist) im Verhältnis zu der Polymerkomponente bestehen. Es ist bevorzugt, dass die Lösungsmittelmischung eine effektive Menge eines guten Lösungsmittels und eines schlechteren oder Nicht-Lösungsmittels in einer solchen Beimischung enthält, dass das Polymer löslich bleibt, während es in Lösung ist, aber bei Abführung oder Diffusion der Lösungsmittel in umgebende Gewebeflüssigkeiten an der Implantationsstelle koaguiert.

[0035] Die Konzentration des Polymers in der flüssigen Polymerzusammensetzung wird im Allgemeinen eine schnelle und effektive Abführung des Lösungsmittels und Koagulation des Polymers erreichen. Diese Konzentration kann von etwa 0,01 Gramm Polymer pro ml Lösungsmittel bis zu einer etwa gesättigten Konzentration reichen; bevorzugt von etwa 0,1 Gramm pro ml bis zu einer etwa gesättigten Konzentration.

[0036] Bei Kontakt mit einem wässrigen Medium wie Wasser, einer Körperflüssigkeit wie Blutserum, Lymphe und derartigem, diffundiert das Lösungsmittel aus der Polymerlösung in das wässrige Medium. Dies bringt das Polymer an der Oberfläche der Polymerlösung angrenzend an das wässrige Medium zum Koagulieren, so dass eine zweiteilige Struktur gebildet wird, welche einen äußeren Sack mit einem flüssigen Inhalt umfasst. Der flüssige Inhalt der Implantatvorstufe kann eine Konsistenz besitzen, welche von wässrig bis viskos reicht. Der äußere Sack kann eine Konsistenz besitzen, welche von gelatinös bis zu eindrückbar, modellierbar und wachsähnlich reicht. Die resultierende Vorrichtung, oder Implantatvorstufe, kann dann auf eine Implantationsstelle aufgebracht werden. Bei Implantierung diffundiert das Lösungsmittel aus der Implantatvorstufe in die umgebenden Gewebeflüssigkeiten, so dass ein Implantat mit einer festen Polymermatrix gebildet wird. Vorzugsweise verfestigt sich die Implantatvorstufe in situ innerhalb von etwa 0,5–4 Stunden, vorzugsweise innerhalb von etwa 1–3 Stunden, vorzugsweise innerhalb von etwa 2 Stunden zu einer festen Matrix.

Porenbildung und porenbildende Agenzien

[0037] Bei Einbringung in eine Implantationsstelle in einem tierischen Lebewesen koaguliert die Implantatvorstufe schließlich zu einer festen, mikroporösen Matrixstruktur. Vorzugsweise besteht die Matrix aus einem mikroporösen inneren Kernbereich und einer äußeren mikroporösen Haut. Die Poren des inneren Kernbereichs sind vorzugsweise im Wesentlichen einheitlich und die Haut des festen Implantats ist in der Hauptsache im Vergleich zu der porösen Natur des Kerns nichtporös. Vorzugsweise besitzt der Bereich, der die äußere Haut des Implantats ausmacht, Poren mit Durchmessern, welche deutlich kleiner sind, als jene der Poren im inneren Kernbereich.

[0038] Poren können auf verschiedenen Wegen in der Matrix des Implantats gebildet werden. Die Abführung, Zerstreuung oder Diffusion des Lösungsmittels aus der sich verfestigenden Polymermatrix in die umgebenden Gewebeflüssigkeiten kann Poren – einschließlich Porenkanäle – in der Polymermatrix generieren. Die Abführung des Lösungsmittels aus der koagulierenden Masse bildet Poren in dem festen Implantat. Die Größe der Poren des festen Implantats liegt im Bereich von etwa 1–1000 Mikron, vorzugsweise beträgt die Größe der Poren der Hautschicht etwa 3–500 Mikron. Das feste mikroporöse Implantat besitzt eine Porosität im Bereich von etwa 5–95%.

[0039] Optional kann ein porenbildendes Agens in die Polymerlösung einbezogen werden, um zusätzliche Poren in der Polymermatrix zu generieren. Das porenbildende Agens kann jegliche pharmazeutisch akzeptable, organische oder anorganische, wasserlösliche Substanz sein, die im Wesentlichen löslich in Wasser und Körperflüssigkeiten ist, und aus der koagulierenden Polymermatrix und/oder der festen Matrix des Implantats in umgebende Körperflüssigkeiten an der Implantationsstelle abgeführt werden wird. Die porösen Matrices, welche durch die Einbeziehung eines porenbildenden Agens gebildet werden, besitzen eine Porenstruktur, in der die Poren im Wesentlichen ähnliche Größen besitzen.

[0040] Es ist bevorzugt, dass das porenbildende Agens löslich oder dispergierbar in dem organischen Lösungsmittel ist, so dass entweder als Dispersion oder Suspension oder als Lösung eine einheitliche Mischung mit dem Polymer gebildet wird. Das porenbildende Agens kann auch eine nicht wassermischbare Substanz sein, welche schnell zu einer wasserlöslichen Substanz abgebaut wird. Vorzugsweise wird das porenbildende Agens als Beimischung mit dem thermoplastischen Polymer und dem Lösungsmittel kombiniert, bevor die Matrix gebildet wird. Geeignete porenbildende Agenzien, die in der Polymerzusammensetzung verwendet werden können, schließen z. B. Zucker wie Saccharose und Dextrose, Salze wie Natriumchlorid und Natriumcarbonat, Poly-

mere wie Hydroxypropylzellulose, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglycol, und Polyvinylpyrrolidon und derartiges ein. Feste Kristalle, die eine definierte Porengröße bieten werden, wie Salz oder Zucker, sind bevorzugt.

[0041] Wenn die Implantatvorstufe auf eine Implantationsstelle aufgebracht wird, werden das Lösungsmittel und/oder das porenbildende Agens in umgebende Körperflüssigkeiten abgeführt. Dies bewirkt die Bildung von mikroporösen Kanälen innerhalb der koagulierenden Polymermatrix. Optional kann das porenbildende Agens mit einer langsameren Rate als der des Lösungsmittels aus der Matrix in die umgebenden Gewebeflüssigkeiten abgeführt werden, oder mit der Zeit durch biologischen Abbau oder Bioerosion der Matrix aus dieser freigesetzt werden. Vorzugsweise wird das porenbildende Agens innerhalb einer kurzen Zeitspanne nach der Implantierung aus der koagulierenden Implantatmatrix abgeführt werden, so dass eine Matrix mit einer effektiven Porosität und Porenstruktur zur Erfüllung des jeweiligen Zwecks des Implantats, wie z. B. eines Barriersystems für eine Geweberegenerationsstelle, einer Matrix zur zeitlich festgelegten Freisetzung eines Arzneimittels oder Medikaments und derartiges, gebildet wird.

[0042] Die Porosität der festen Implantatmatrix kann über die Konzentration der wasserlöslichen oder wassermischbaren Inhaltsstoffe wie des Lösungsmittels und/oder des porenbildenden Agens in der Polymerzusammensetzung variiert werden. Zum Beispiel kann eine hohe Konzentration an wasserlöslichen Substanzen in der thermoplastischen Zusammensetzung eine Polymermatrix mit einem hohen Porositätsgrad ergeben. Die Konzentration des porenbildenden Agens im Verhältnis zu dem Polymer in der Zusammensetzung kann variiert werden, um verschiedene Grade der Porenbildung oder der Porosität in der Matrix zu erlangen. Im Allgemeinen wird die Polymerzusammensetzung etwa 0,01–1 Gramm des porenbildenden Agens pro Gramm Polymer enthalten.

[0043] Die Größe oder der Durchmesser der in der Matrix des festen Implantats gebildeten Poren kann gemäß der Größe und/oder der Verteilung des porenbildenden Agens innerhalb der Polymermatrix modifiziert werden. Zum Beispiel können porenbildende Agenzien, die relativ unlöslich in der Polymermischung sind, selektiv nach der Partikelgröße in die Polymerzusammensetzung eingebracht werden, um Poren mit einem Durchmesser zu generieren, der mit der Größe des porenbildenden Agens korrespondiert. Porenbildende Agenzien, die in der Polymermischung löslich sind, können verwendet werden, um die Porengröße und Porosität der Implantatmatrix über das Verteilungsmuster und/oder die Aggregation des porenbildenden Agens innerhalb der Polymermischung und der koagulierenden und festen Po-

lymermatrix zu verändern.

[0044] Wenn das Implantat zur Förderung von gelenkter Geweberegeneration verwendet wird, ist es bevorzugt, dass der Durchmesser der Poren in der Matrix effektiv ist, um das Wachstum von Epithelzellen abzuhalten und das Wachstum von Bindegewebszellen in die Polymermatrix des Implantats hinein zu verstärken. Es ist weiterhin bevorzugt, dass die Porengröße und die Porosität der Implantatmatrix die Diffusion von Nährstoffen und anderen wachstumsfördernden Substanzen wie Wachstumsfaktoren zu Zellen, die in die Matrix eingewachsen sind, erleichtern. Vorzugsweise bietet der Porositätsgrad der Matrix ein Implantat, das in der Lage ist, für die gewünschte Zeitdauer im Wesentlichen die strukturelle Integrität ohne Brechen oder Fraktur während der Verwendung zu bewahren.

[0045] Um ein effektives Implantat für das Nachwachsen von Knochenzellen und Geweberegeneration zu bieten, ist es bevorzugt, dass der Durchmesser der Poren des Implantats etwa 3–500 Mikron, bevorzugter etwa 3–200 Mikron, bevorzugter etwa 75–150 Mikron beträgt. Es ist weiterhin bevorzugt, dass die Matrix eine Porosität von etwa 5–95%, vorzugsweise etwa 25–85% besitzt, um optimales Einwachsen von Zellen und Gewebe in die Matrix und optimale strukturelle Integrität zu bieten.

[0046] Porendurchmesser und -verteilung innerhalb der Polymermatrix des festen Implantats können z. B. nach Rasterelektronenmikroskopie-Methoden durch die Untersuchung von Querschnitten der Polymermatrix gemessen werden. Die Porosität der Polymermatrix kann nach geeigneten im Handwerk bekannten Methoden wie z. B. Quecksilber-Intrusionsporosimetrie, Vergleich von relativen Dichten, Berechnung aus Rasterelektronenmikroskop-Photographien und derartigem gemessen werden. Zusätzlich kann die Porosität gemäß dem Verhältnis oder prozentualen Anteil des wasserlöslichen Materials, welches in der Polymerzusammensetzung eingeschlossen ist, berechnet werden. Zum Beispiel wird eine Polymerzusammensetzung, welche etwa 30% Polymer und etwa 70% Lösungsmittel und/oder andere wasserlösliche Komponenten enthält, ein Implantat mit einer Polymermatrix mit etwa 70% Porosität ergeben.

Biologisch aktives Agens

[0047] Optional kann die Polymerlösung ein biologisch aktives Agens enthalten – entweder allein oder in Kombination, so dass die Implantatvorstufe und das Implantat ein Zulieferungssystem für das Agens an benachbarte oder entfernte Gewebe und Organe in dem tierischen Lebewesen bieten. Biologisch aktive Agenzien, die allein oder in Kombination in der Implantatvorstufe und dem Implantat verwendet werden können, schließen z. B. ein Medikament, ein Arznei-

mittel oder eine andere geeignete biologisch, physiologisch oder pharmazeutisch aktive Substanz ein, die in der Lage ist, einen lokalen oder systemischen, biologischen, physiologischen oder therapeutischen Effekt im Körper des tierischen Lebewesens – einschließlich eines Säugetiers – zu bieten, und aus der festen Implantatmatrix in benachbarte oder umgebende Gewebeflüssigkeiten freigesetzt zu werden.

[0048] Das biologisch aktive Agens kann in der Polymerlösung löslich sein, so dass eine homogene Mischung gebildet wird, oder in der Polymerlösung unlöslich sein so dass eine Suspension oder Dispersion gebildet wird. Bei der Implantierung wird das biologisch aktive Agens vorzugsweise in die Implantatmatrix inkorporiert. Während die Matrix sich mit der Zeit zersetzt, wird das biologisch aktive Agens aus der Matrix in die benachbarten Gewebeflüssigkeiten freigesetzt – vorzugsweise mit einer kontrollierten Rate. Die Freisetzung des biologisch aktiven Agens aus der Matrix kann z. B. durch die Löslichkeit des biologisch aktiven Agens in einem wässrigen Medium, die Verteilung des Agens innerhalb der Matrix, die Größe, die Form, Porosität, Löslichkeit und biologisch Abbaubarkeit der Implantatmatrix und derartiges variiert werden.

[0049] Die Polymerlösung, die Implantatvorstufe und das Implantat schließen das biologisch wirksame Agens in einer effektiven Menge ein, um den gewünschten Grad des biologischen, physiologischen und/oder therapeutischen Effekts in dem tierischen Lebewesen zu bieten. Es besteht keine generelle kritische obere Grenze der Menge an biologisch aktivem Agens, welche in der Polymerlösung eingeschlossen ist. Die einzige Limitierung ist eine physikalische Limitierung für die vorteilhafte Anwendung – d. h. das biologisch aktive Agens sollte nicht so hoch konzentriert vorliegen, dass die Lösungs- oder Dispersionsviskosität zu hoch für eine Injektion ist. Die untere Limitierung der Menge an biologisch aktivem Agens, welche in der Polymerlösung eingeschlossen ist, wird von der Aktivität des biologisch aktiven Materials und der gewünschten Behandlungszeit abhängen.

[0050] Das biologisch aktive Agens kann eine biologische oder physiologische Aktivität innerhalb des tierischen Lebewesens stimulieren. Zum Beispiel kann das Agens Zellwachstum und Geweberegeneration steigern, eine Funktion bei der Geburtenkontrolle ausüben, Nervenstimulation oder Knochenwachstum verursachen und derartiges. Beispiele nützlicher biologisch aktiver Agenzien schließen eine Substanz oder eine metabolische Vorstufe davon ein, welche in der Lage ist, das Wachstum und das Überleben von Zellen und Geweben zu fördern oder die Funktion von Zellen zu verstärken, wie z. B. eine das Nervenwachstum fördernde Substanz wie ein Gangliosid, einen Nervenwachstumsfaktor und derartiges;

ein das Wachstum von hartem oder weichem Gewebe förderndes Agens wie Fibronectin (FN), menschliches Wachstumshormon („human growth hormone“, HGH), Proteinwachstumsfaktor Interleukin-1 (IL-1) und derartiges; eine das Knochenwachstum fördernde Substanz wie Hydroxyapatit, Tricalciumphosphat und derartiges; und eine Substanz, welche nützlich bei der Vorbeugung gegen Infektionen an der Implantationsstelle ist, wie z. B. ein antivirales Agens wie Vidarabin oder Acyclovir, ein antibakterielles Agens wie ein Penicillin oder Tetracyclin, ein antiparasitisches Agens wie Chinacrin oder Chlorochin.

[0051] Geeignete biologisch aktive Agenzien zu Verwendung in der Erfindung schließen auch entzündungshemmende Agenzien wie Hydrocortison, Prednison und derartiges; antibakterielle Agenzien wie Penicillin, Cephalosporine, Bacitracin und derartiges; antiparasitische Agenzien wie Chinacrin, Chlorochin und derartiges; antifungale Agenzien wie Nystatin, Gentamycin und derartiges, antivirale Agenzien wie Acyclovir, Ribarivin, Interferone und derartiges; anti-neoplastische Agenzien wie Methotrexat, 5-Fluorouracil, Adriamycin, tumorspezifische mit Toxinen konjugierte Antikörper, Tumor-Nekrosefaktor und derartiges; analgetische Agenzien wie Salizylsäure, Acetaminophen, Ibuprofen, Flurbiprofen, Morphin und derartiges; lokale Anästhetika wie Lidokain, Bupivakain, Benzokain und derartiges; Impfstoffe wie Hepatitis, Influenza, Masern, Röteln, Tetanus, Polio, Tollwut und derartiges; Zentralnervensystem-Agenzien wie ein Tranquilizer, B-Adrenolytikum, Dopamin und derartiges; Wachstumsfaktoren wie koloniestimulierender Faktor, Plättchen-Wachstumsfaktor, Fibroblasten-Wachstumsfaktor, transformierender Wachstumsfaktor-B, menschliches Wachstumshormon, knochenmorphogenetisches Protein, insulinähnlicher Wachstumsfaktor und derartiges; Hormone wie Progesteron, follikelstimulierendes Hormon, Insulin, Somatotropine und derartiges; Antihistaminika wie Diphenhydramin, Chlorpheniramin und derartiges; kardiovaskuläre Agenzien wie Digitalis, Nitroglycerin, Papaverin, Streptokinase und derartiges; geschwürhemmende Agenzien wie Cimetidinhydrochlorid, Isopropamidiodid und derartiges; bronchienerweiternde Agenzien wie Metaproternalsulfat, Aminophyllin und derartiges; gefäßerweiternde Agenzien wie Theophyllin, Niacin, Minoxidil und derartiges; und andere derartige Substanzen ein. Für andere Beispiele von biologisch aktiven Agenzien, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, siehe die korrespondierende US Patentanmeldung des Anmelders unter der Seriennummer 07/783.512, welche am 28. Oktober 1991 eingereicht wurde, und die durch Referenz hierin eingeschlossen ist.

[0052] Dem gemäß kann das gebildete Implantat als Lieferungssystem von Arzneimitteln, Medikamenten und anderen biologisch aktiven Agenzien an Gewebe dienen, welche der Implantationsstelle benach-

bart oder entfernt von ihr sind. Das biologisch aktive Agens wird vorzugsweise in die Polymermatrix eingebracht, und darauffolgend in umgebende Geweeflüssigkeiten und an das betreffende Körpergewebe oder -Organ abgegeben.

Kontrolle der Freisetzung des biologisch aktiven Agens

[0053] Die Abbaurate des Implantats und/oder die Freisetzung eines biologisch aktiven Agens in vivo kann durch Variieren der Art und des Molekulargewichts des Polymers/der Polymere, durch Einbringen eines die Freisetzungsrates modifizierenden Agens und/oder Variieren der Kombination und Konzentrationen der Inhaltsstoffe, welche die Polymerlösung umfassen, kontrolliert werden.

[0054] Die Freisetzungsrates eines biologisch aktiven Agens aus der Implantatmatrix kann durch Variieren des Molekulargewichts des in der Polymerlösung eingeschlossenen Polymers modifiziert werden. Es wurde für Implantatmatrizes, welche durch Vermittlung der obengenannten flüssigen Polymerlösung gebildet wurden, herausgefunden, dass die Freisetzungsrates eines biologisch aktiven Agens mit ansteigendem Molekulargewicht des Polymers einer „U-förmigen“ Kurve folgt. Das heißt, die Freisetzungsrates des biologisch aktiven Agens wird abnehmen, ein Minimum durchlaufen, und dann wieder ansteigen, während das Molekulargewicht eines Polymers erhöht wird. Als Ergebnis kann eine Polymerlösung mit einem optimalen Bereich des Polymer-Molekulargewichts für die Freisetzung einer biologisch aktiven Substanz über eine ausgewählte Zeitspanne formuliert werden. Zum Beispiel würde ein Polymer-Molekulargewicht auf einer der beiden Seiten des Minimums für das betreffende Polymer in der Polymerlösung verwendet werden, um eine relativ schnelle Freisetzung eines biologisch aktiven Agens aus der Polymermatrix zu erlangen. Für die Freisetzung eines biologisch aktiven Agens über einen relativ langen Zeitabschnitt, würde ein Polymer-Molekulargewicht am Minimum des betreffenden Polymers oder in dessen Nähe bevorzugt werden.

[0055] Mit dem vorliegenden Polymersystem wird die typische minimale Freisetzungsrates eines biologisch aktiven Agens aus der festen Implantatmatrix bei einer inhärenten Viskosität (I. V. in Dezilitern/g) von etwa 0,2 erreicht, aber diese kann abhängig von den Inhaltsstoffen der Polymerlösung variieren. Um eine anhaltende Freisetzung des biologisch aktiven Agens aus der Implantatmatrix zu erlangen, ist es bevorzugt, das Molekulargewicht des Polymers auf mindestens 0,1 inhärente Viskosität (I. V.) oder etwa 2.000 Molekulargewicht wie durch Gelpermeations-Chromatographie (Vergleich mit Polystyren) bestimmt, einzustellen. Typischerweise werden annehmbare Raten der anhaltenden Freisetzung er-

langt, wenn das Molekulargewicht des Polymer unter etwa 0,8 I. V. oder einem Molekulargewicht von etwa 100.000 liegt. Bevorzugter wird das Molekulargewicht so eingestellt, dass es für eine effektive anhaltende Freisetzung innerhalb eines Bereichs von etwa 0,1–0,5 I. V. liegt. Bei einem Poly(DL-Lactid) oder einem Lactid-co-glycolid-System beträgt der gewünschte Molekulargewichtsbereich etwa 0,1–0,5 I. V. Wenn ein Molekulargewicht eines spezifischen Polymers aus diesen Parametern ausgewählt wird, und die Freisetzung der biologisch aktiven Substanz zu langsam oder zu schnell ist, kann die Rate einfach durch Bestimmen weniger experimenteller Punkte entlang der „U-Kurve“ für jenes Polymer und die entsprechende Anpassung des Molekulargewichts variiert werden.

[0056] Das Molekulargewicht eines Polymers kann durch jegliches einer Vielzahl von Verfahren variiert werden, die im Handwerk bekannt sind. Die Wahl des Verfahrens wird üblicherweise durch die Art der formulierten Polymerlösung bestimmt. Wenn z. B. ein thermoplastisches Polymer verwendet wird, welches durch Hydrolyse biologisch abbaubar ist, kann das Molekulargewicht durch kontrollierte Hydrolyse, wie in einem Dampfautoklaven, variiert werden. Üblicherweise kann der Polymerisationsgrad z. B. durch Variieren der Anzahl und Art reaktiver Gruppen sowie der Reaktionszeiten kontrolliert werden.

[0057] Für weitere Beispiele und weitergehende Diskussion der Kontrolle der Freisetzungsrates eines biologisch aktiven Agens aus der Implantatmatrix durch Variieren der Polymerzusammensetzung der Polymerlösung, siehe die korrespondierende US Patentanmeldung des Anmelders unter der Seriennummer 07/776.816, welche am 15. Oktober 1991 eingereicht wurde, und deren Offenbarung durch Referenz hierin eingeschlossen ist.

Freisetzungsraten-modifizierende Agenzien

[0058] Die Polymerlösung kann ein Freisetzungsraten-modifizierendes Agens enthalten, um eine kontrollierte, anhaltende Freisetzung eines biologisch aktiven Agens aus der festen Implantatmatrix zu bieten. Obwohl es nicht als Limitierung der vorliegenden Offenbarung beabsichtigt ist, wird angenommen, dass das Freisetzungsraten-modifizierende Agens die Freisetzungsrates eines biologisch aktiven Agens aus der Implantatmatrix verändert, indem die Hydrophobizität des Polymerimplantats verändert wird.

[0059] Die Verwendung eines Freisetzungsraten-modifizierenden Agens kann die Freisetzung des biologisch aktiven Agens im Bereich mehrerer Größenordnungen (z. B. 1 zu 10 zu 100) verringern oder steigern, vorzugsweise bis zu einer zehnfachen Veränderung im Vergleich zur Freisetzung eines biologisch aktiven Agens aus einer festen Matrix ohne das

Freisetzungsraten-modifizierende Agens. Zum Beispiel werden Naltrexon und Doxycyclin aus einer Polymermatrix bestehend aus Poly(DL-Lactid) ex vivo innerhalb von 2–3 Tagen im Wesentlichen vollständig freigesetzt. Bei Zugabe eines Freisetzungsraten-modifizierenden Agens wie Ethylheptanoat, das hydrophob ist, zur Polymerlösung und Bildung der Implantatmatrix durch Interaktion zwischen der Polymerlösung und einem wässrigen Medium, kann die Freisetzungsrates von Naltrexon oder Doxycyclin verlangsamt werden, so dass eine im Wesentlichen vollständige Freisetzung des Arzneimittels innerhalb von etwa sieben Tagen erhalten wird. Bei Einbringung einer größeren Menge des Freisetzungsraten-modifizierenden Agens in die Polymerlösung kann die Zeitspanne der Freisetzung bis auf etwa vierzehn Tage erhöht werden. Andere Freisetzungsraten-modifizierende Agenzien wie Polyethylenglycol, die hydrophil sind, können die Freisetzung des biologisch aktiven Agens steigern. Durch geeignete Auswahl des Polymer-Molekulargewichts in Kombination mit einer effektiven Menge des Freisetzungsraten-modifizierenden Agens kann die Freisetzungsrates und der Freisetzungsumfang eines biologisch aktiven Agens aus der Implantatmatrix z. B. von relativ schnell bis relativ langsam variiert werden.

[0060] Nützliche Freisetzungsraten-modifizierende Agenzien schließen z. B. organische Substanzen ein, welche wasserlöslich, wassermischbar, oder wasserunlöslich (d. h. nicht wassermischbar) sind, wobei wasserunlösliche Substanzen bevorzugt sind. Das Freisetzungsraten-modifizierende Agens ist vorzugsweise eine organische Verbindung, welche als Substitut für das Komplementär-Molekül bei Nebenvalenzbindung zwischen Polymermolekülen fungieren kann, und die Flexibilität und die Fähigkeit der Polymermoleküle, aneinander entlang zu gleiten, erhöht. Eine derartige organische Verbindung schließt vorzugsweise einen hydrophoben und einen hydrophilen Bereich ein, so dass Nebenvalenzbindung beeinflusst wird. Es ist bevorzugt, dass ein Freisetzungsraten-modifizierendes Agens kompatibel mit der Kombination aus den Polymeren und dem Lösungsmittel ist, welche bei der Formulierung der Polymerlösung verwendet werden. Es ist weiterhin bevorzugt, dass das Freisetzungsraten-modifizierende Agens eine pharmazeutisch akzeptable Substanz ist.

[0061] Nützliche Freisetzungsraten-modifizierende Agenzien schließen z. B. Fettsäuren, Triglyceride, andere derartige hydrophobe Verbindungen, organische Lösungsmittel, Weichmacher und hydrophile Verbindungen ein. Geeignete Freisetzungsraten-modifizierende Agenzien schließen z. B. Ester von Mono-, Di- und Tricarboxylsäuren wie 2-Ethoxyethylacetat, Methylacetat, Ethylacetat, Diethylphthalat, Dimethylphthalat, Dibutylphthalat, Dimethyladipat, Dimethylsuccinat, Dimethyloxalat, Dimethylcitrat, Triethylcitrat, Acteyltributylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Glyce-

roltriacetat, Di-(n-butyl)sebecat und derartiges; Polyhydroxyalkohole wie Propylenglycol, Polyethylenglycol, Glycerin, Sorbitol und derartiges; Fettsäuren; Triester von Glycerol wie Triglyceride, epoxidiertes Sojabohnenöl und andere epoxidierte pflanzliche Öle; Sterole wie Cholesterol; Alkohole wie C₆-C₁₂ Alkanole, 2-Ethoxyethanol und derartiges ein. Das Freisetzungsraten-modifizierende Agens kann allein oder in Kombination mit anderen derartigen Agenzien verwendet werden. Geeignete Kombinationen von Freisetzungsraten-modifizierenden Agenzien schließen z. B. Glycerin/Propylenglycol, Sorbitol/Glycerin, Ethylenoxid/Propylenoxid, Butylenglycol/Adipinsäure und derartiges ein. Bevorzugte Freisetzungsraten-modifizierende Agenzien schließen Dimethylcitrat, Triethylcitrat, Ethylheptanoat, Glycerin und Hexandiol ein.

[0062] Die Menge des in der Polymerlösung eingeschlossenen Freisetzungsraten-modifizierenden Agens wird gemäß der gewünschten Freisetzungsrates des biologisch aktiven Agens aus der Implantatmatrix variieren. Vorzugsweise enthält die Polymerlösung etwa 0,5–15%, vorzugsweise etwa 5–10% eines Freisetzungsraten-modifizierenden Agens.

[0063] Für weitere Beispiele und weitergehende Diskussion von Freisetzungsraten-modifizierenden Agenzien oder ratenmodifizierenden Agenzien zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung, siehe die korrespondierende US Patentanmeldung des Anmelders unter der Seriennummer 07/776.816, welche am 15. Oktober 1991 eingereicht wurde, und deren Offenbarung durch Referenz hierin eingeschlossen ist.

Andere Faktoren zur Modifikation der Freisetzungsrates

[0064] Die Freisetzungsrates des biologisch aktiven Agens aus der Implantatmatrix kann auch durch Variieren der Konzentration des Polymers in der Polymerlösung angepasst werden. Je verdünnter die Polymerlösung z. B. ist, desto leichter wird das biologisch aktive Agens aus der Implantatmatrix freigesetzt werden. Zum Beispiel kann in einem System, welches etwa 5% Flurbiprofen und eine Polymerkonzentration von etwa 55% Poly-(DL-Lactid) enthält, eine kumulative Freisetzung von etwa 11,4% an Tag 1 und etwa 23% an Tag 7 erhalten werden. Bei einer Polymerkonzentration von etwa 45% beträgt die kumulative prozentuale Freisetzung etwa 23% an Tag 1 und etwa 40% an Tag 7.

[0065] Dieser Effekt kann in Kombination mit anderen Mitteln verwendet werden, um die Freisetzungsrates des biologisch aktiven Agens aus der Implantatmatrix nach Wunsch effektiver zu kontrollieren. Zum Beispiel kann durch Anpassung der Konzentration des Polymers und/oder des biologisch aktiven Agens

zusammen mit der Kontrolle des Molekulargewichts und der Menge des Freisetzungsraten-modifizierenden Agens ein weiterer Bereich von Freisetzungsraten erhalten werden.

[0066] Die Freisetzungsrates eines biologisch aktiven Agens aus der Implantatmatrix kann auch durch die Zugabe von Additiven wie einem porenbildenden Agens, wie hierin diskutiert, variiert werden.

Bildung der Implantatvorstufe

[0067] Eine Anzahl von Verfahren kann zur Bildung der Implantatvorstufe verwendet werden. Im Allgemeinen wird die Implantatvorstufe gebildet, indem eine Portion der flüssigen Polymerlösung auf der Oberfläche eines Trägersubstrates verteilt wird. Ein wässriges Medium wird dann mit der Polymerlösung in Kontakt gebracht. Das Lösungsmittel diffundiert dann aus der Polymerlösung heraus und das wässrige Medium diffundiert in die Lösung hinein. Dies bewirkt das Koagulieren des an das wässrige Medium angrenzenden Polymers, so dass der äußere Sack der Implantatvorstufe gebildet wird.

[0068] Geeignete Trägersubstrate schließen z. B. harte oder weiche Gewebe des tierischen Lebewesens oder ein ex vivo Material wie z. B. Glas, nicht-rostenden Stahl, Porzellan, festes Plastik oder poröses Plastik ein. Diese ex vivo Materialien können optional entweder eine verbundene Schicht eines anderen Materials wie einen Nylonfilter, oder eine Beschichtung oder eine Oberflächenbehandlung oder ein Additiv besitzen, wodurch dem Träger die Fähigkeit verliehen wird, ein wässriges Medium zu absorbieren oder aufzusaugen. Wässrige Medien können Blut, Speichel oder andere Körperflüssigkeiten sein, wenn das Substrat sich in dem tierischen Lebewesen befindet. Wässrige Medien, die entweder in vivo oder ex vivo verwendet werden können, schließen Wasser und Salzlösungen ein. Andere wässrige Medien können verwendet werden, wenn sie das Koagulieren der Polymerlösung verursachen, und klinisch akzeptabel sind.

[0069] Das wässrige Medium kann an der Oberfläche des Trägersubstrats oder innerhalb des Trägersubstrats vorhanden sein, bevor die Polymerlösung verteilt wird, oder das wässrige Medium kann auf die Polymerlösung und um sie herum aufgebracht werden, nachdem diese platziert wurde. Im letzteren Fall ist es für das Koagulieren der unteren Oberfläche der Polymerlösung notwendig, dass das wässrige Medium unter die Polymerlösung wandert.

[0070] Die Menge des verwendeten wässrigen Mediums und die Zeit während der die Polymerlösung und das wässrige Medium in Kontakt gehalten werden, hängen von der Zusammensetzung der Polymerlösung und der wässrigen Mediums, der Art des

Trägersubstrats, der Geometrie der Vorrichtung, der Menge und Dimensionen der Polymerlösung und der gewünschten Konsistenz der Implantatvorstufe ab. Bei gegebener Vorgehensweise und gegebenem Satz an Materialien kann die Konsistenz der Implantatvorstufe von gelatinös bis formbar und eindrückbar bis relativ fest variiert werden, indem die Zeitspanne, während der die Polymerlösung und das wässrige Medium in Kontakt sind, verlängert wird. Nachdem die Implantatvorstufe gebildet wurde, kann das wässrige Medium durch Kippen des Trägers und/oder der Implantatvorstufe, so dass die wässrige Schicht ablaufen kann, oder durch Abtupfen der wässrigen Schicht mit einem absorbierenden Material wie einem Baumwolltupfer, Gazetupfer oder einem Schwamm entfernt werden. Die Implantatvorstufe kann daraufhin optional auf die gewünschte Größe und Form zugeschnitten, und dann in die Implantationsstelle eingebracht werden. Sie wird innerhalb von etwa 1 bis 60 Minuten, vorzugsweise 1 bis 10 Minuten nach Beendigung des Koagulationsvorgangs zugeschnitten und in das tierische Lebewesen implantiert. Wenn sie nicht implantiert oder wieder in Kontakt mit einem wässrigen Medium gebracht wird, wird die Implantatvorstufe weich werden und schließlich wieder zu einer vollständig flüssigen Phase zurückkehren. Dieser Prozess wird durch Interaktion zwischen der äußeren Sack-Schicht und dem flüssigen Inhalt verursacht. Das Lösungsmittel und das wässrige Medium verteilen sich in der Implantatvorstufe, wodurch der während des Koagulationsvorgangs gebildete Sack zerstört, und eine durchgehende flüssige Phase gebildet wird.

[0071] Die Dimensionen der Implantatvorstufe können durch eine Anzahl von Verfahren kontrolliert werden. Es ist bevorzugt, dass die Dicke der Implantatvorstufe etwa 300–1500 µm, vorzugsweise etwa 600–1200 µm beträgt. Die gewünschte Länge und Breite hängen von den Dimensionen der Implantationsstelle in dem tierischen Lebewesen ab. In den bevorzugten Verfahren wird die Dicke während des Koagulationsvorgangs kontrolliert und die Länge und Breite werden in einem darauffolgenden Schritt des Zuschneidens kontrolliert. Die Polymerlösung wird auf einem flachen Trägersubstrat verteilt und ein zweites flaches Stück Trägersubstrat wird oben auf die Polymerlösung gebracht und herabgedrückt, wodurch die Polymerlösung ausgedünnt und ausgedehnt wird bis der gewünschte Spalt zwischen den Trägersubstraten erreicht wird. Dieser Spalt kann durch Abstandhalter, welche die Trägersubstrate auseinanderhalten, oder andere Mittel definiert werden. Das wässrige Medium kann während dieses Vorgangs vorhanden sein, oder nach diesem Vorgang aufgebracht werden. Die Koagulation der Polymerlösung in diesem definierten Raum resultiert in einer Schicht aus Implantatvorstufen-Material welche einen zentralen Abschnitt mit im Wesentlichen einheitlicher Dicke, und dünnere Bereiche an den Rän-

dern besitzt. Die Implantatvorstufe wird dann mit einer Rasierklinge, einer chirurgischen Präparierklinge, einem Skalpell oder anderen Mitteln aus dem zentralen Abschnitt der Schicht herausgeschnitten. Dieser Schritt des Zuschneidens erlaubt die Kontrolle der Länge, Breite und Form der Implantatvorstufe.

[0072] Andere Verfahren zur Kontrolle der Dimensionen der Implantatvorstufe schließen das Verteilen der Polymerlösung auf einem Trägersubstrat, auf dem die gewünschte Fläche (d. h. Breite, Länge) durch eine Art von Begrenzung definiert wurde, ein. Sie können dann wie zuvor beschrieben, oder durch Abziehen der Oberfläche der koagulierenden Polymermasse mit einem flachen Gegenstand wie einem Spatel oder derartige Mittel kontrolliert werden. Die Polymerlösung kann auch in einer Vertiefung oder einem Hohlraum wie z. B. einem vorgefertigten Abdruck oder einer Form oder Vorlage oder anderen derartigen Vorrichtungen verteilt werden, welche die Dimensionen (d. h. Breite, Länge, Tiefe oder Dicke) der Implantatvorstufe besitzen. Zusätzliche Mengen der Polymerlösung können auf die Oberfläche(n) oder Kanten der koagulierenden Polymermasse aufgebracht werden, um die Dimensionen anzupassen.

[0073] Verschiedene Vorrichtungen können verwendet werden, um die Implantatvorstufe zu bilden. Eine derartige Vorrichtung, die ex vivo und in vivo verwendet werden kann, ist ein „Pinzetten-Abstreifer“ („tweezer wiper“). Ein Pinzetten-Abstreifer wird konstruiert, indem eine Platte mit einem Loch oder einer Drahtschleife so an einem Blatt der Pinzette im rechten Winkel zu den Pinzettenblättern befestigt wird, dass das zweite Blatt über die Oberfläche der Platte oder Drahtschleife streift, wenn die Pinzettenblätter auseinander gespreizt werden. Die Platte oder Drahtschleife wird so auf das Gewebe oder das ex vivo Trägersubstrat platziert, dass das Loch in der Platte oder das Innere der Drahtschleife die Fläche für die Implantatvorstufe definiert. Die Polymerlösung wird dann in dieser Fläche verteilt und zur Kontrolle der Dicke nivelliert, indem das zweite Blatt der Pinzette über die Polymerlösung gestreift wird. Ein wässriges Medium wird dann aufgebracht, um die Koagulation herbeizuführen. Alternativ wird das wässrige Medium vor dem Nivellierungsvorgang aufgebracht. Sobald die Implantatvorstufe ausreichend koaguliert ist, wird der „Pinzetten-Abstreifer“ von dem Substrat getrennt. Die resultierende Implantatvorstufe kann dann im Falle der in vivo Anwendung am Ort gelassen werden, oder andernfalls erfindungsgemäß verwendet werden.

[0074] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann eine Implantatvorstufe in vivo oder ex vivo gebildet werden, indem eine Begrenzungslinie auf der Oberfläche des Trägersubstrats gebildet wird, um die Polymerlösung innerhalb einer begrenzten Fläche zu halten. Um die Begrenzungslinie auf einem

Substrat zu bilden, wird eine Menge an Wasser oder eines anderen wässrigen Mediums als Beschichtung auf die Oberfläche des Trägersubstrats aufgebracht, die Polymerlösung wird als Linie auf der Wasserschicht aufgebracht, um eine begrenzte Fläche zu definieren, und eine Menge an Wasser wird dann auf die Oberfläche der Polymerlösung aufgebracht, was zur Oberflächenkoagulation der Polymerlösung führt. Die resultierende Begrenzungslinie ist eine zweiteilige, röhrenartige Struktur, welche aus einem äußeren Sack mit einem flüssigen Kern besteht. Eine Implantatvorstufe kann dann innerhalb der Grenzen der Begrenzungslinie gebildet werden, indem eine Menge der Polymerlösung auf einer wässrigen Schicht verteilt wird, welche innerhalb der Fläche der Begrenzungslinie das Substrat überzieht, und ein wässriges Medium auf die Polymerschicht aufgebracht wird, so dass die zweiteilige Struktur der Implantatvorstufe gebildet wird. Wenn die Begrenzungslinie in vivo auf der Oberfläche eines Gewebedefekts gebildet wird, kann auch eine ex vivo gebildete Implantatvorstufe innerhalb der durch die Begrenzungslinie definierten Fläche auf den Defekt aufgebracht werden. Es ist bevorzugt, dass die Implantatvorstufe und die assoziierte Begrenzungslinie durch manuelle Manipulation verbunden werden, während das Polymer weiter koaguliert, um die feste Implantatmatrix zu bilden, so dass die koagulierende Masse sich an die Konturen des Gewebedefekts und der Implantationsstelle anpasst. Bei der Behandlung eines Periodontal-Knochengewebedefekts mit diesem Verfahren wird die Begrenzungslinie vorzugsweise auf das Wurzel- und Ligamentgewebe der Stelle des Knochendefekts aufgebracht.

Vorrichtung zur Herstellung einer Implantatvorstufe

[0075] Ein bevorzugtes erfindungsgemäßes Verfahren zur ex vivo Herstellung einer Implantatvorstufe ist die Verwendung einer Vorrichtung wie sie generell in **Abb. 1** gezeigt ist. Es versteht sich jedoch, dass eine Vielzahl von Formen, Größen und Anordnungen der Vorrichtung zur Herstellung einer Implantatvorstufe gemäß der Erfindung in Einklang zu bringen sind.

[0076] **Abb. 1** ist eine schematische Zeichnung des bevorzugten Designs der Vorrichtung im geschlossenen Zustand, wie sie während des Koagulationsvorgangs vorliegen würde. Die Vorrichtung besteht aus einem Gehäuse, welches sich aus einem oberen und einem unteren Bereich (1 und 2) zusammensetzt, die an einem Ende von einem Gelenk (3) und an dem anderen Ende von einem Riegelmechanismus (4 und 5) zusammengehalten werden. Jeder Bereich enthält eine Schicht aus porösem, hydrophilen Plastik (6 und 7). Wenn das Gehäuse geschlossen wird, werden die Schichten aus porösem, hydrophilen Plastik (6 und 7) wie in **Abb. 1** gezeigt durch die Abstandhalter (8 und 9) auseinandergehalten. Diese Vorrichtung wird verwendet indem das Gehäuse geöffnet wird und die

Poren in den porösen, hydrophilen Plastiksichten (6 und 7) mit einem wässrigen Medium gefüllt werden. Die Polymerlösung wird dann auf der porösen, hydrophilen Plastiksicht in der unteren Hälfte des Gehäuses (7) verteilt und das Gehäuse wird, wie in **Abb. 1** gezeigt, geschlossen. Die Abstandhalter (8 und 9) definieren den Spalt, in dem die Polymerlösung während der Koagulationsvorgangs gehalten wird, und kontrollieren daher die Dicke der Implantatvorstufe. Sobald die gewünschte Koagulation abgelaufen ist, wird das Gehäuse geöffnet und die Implantatvorstufe wird zurechtgeschnitten und dann implantiert.

[0077] **Abb. 2** zeigt die bevorzugte Ausführungsform des generellen Designs der Vorrichtung aus **Abb. 1** detaillierter. Die Bestandteile sind mit denselben Nummern beschriftet wie in **Abb. 1**. Diese Ausführungsform enthält einen Bereich (10), welcher in **Abb. 1** nicht vorhanden ist. Dies ist ein Gitter zum Zurechtschneiden, welches ein Teil des unteren Gehäuseteils (2) ist. Das Gehäuse besteht aus einem oberen und einem unteren Bereich (1 und 2), die mit einem Gelenk (3) verbunden sind, welches durch Zusammenklicken der zwei Gehäusbereiche gebildet wird. Das Gehäuse besteht aus gammaresistentem Polypropylen. Alternative Gehäusematerialien, welche den Kontakt mit der Polymerlösung und Sterilisation durch Gammastrahlung aushalten, und relativ fest sind, könnten verwendet werden. Der Riegelmechanismus besteht aus Teilen (4 und 5) der beiden Gehäusbereiche (1 und 2), die leicht zusammen- und auseinanderklicken, um das Öffnen und Schließen des Gehäuses zu erlauben und das Gehäuse während des Koagulationsvorgangs fest geschlossen zu halten. Die hydrophilen, porösen Plastiksichten (6 und 7) sind flache, feste Schichten mit der benötigten Hydrophobizität und Porosität, um das Füllen der Poren der Schicht mit einem wässrigen Medium zu erlauben und darauffolgend den Austausch des wässrigen Mediums und des Lösungsmittels zwischen der Polymerlösung und dem wässrigen Medium in den Poren während des Koagulationsvorgangs zu erlauben. Die Porosität der Schicht ist ein Faktor, der die Koagulationsrate bestimmt. Das poröse Plastik kann aus einem intrinsisch hydrophilen Polymer oder einer Mischung eines hydrophoben Polymers, welches vermischt oder behandelt mit einer oberflächenaktiven Substanz oder einem anderen Agens ist, das die Hydrophilität erhöht, bestehen. Das in der bevorzugten Ausführungsform verwendete Material ist ein Polyethylen, welches mit einer oberflächenaktiven Substanz gemischt ist. Die Abstandhalter (8 und 9) sind Rechtecke aus gammaresistentem Polypropylen.

[0078] Das Gitter zum Zurechtschneiden (10) ist ein flacher Teil des unteren Gehäuseteils (2). Nach dem Koagulationsvorgang wird die Implantatvorstufe auf das Gitter zum Zurechtschneiden gelegt, wo sie

unter Verwendung einer chirurgischen Präparationsklinge, einer Rasierklinge oder anderer derartiger Mittel auf die gewünschte Form, Länge und Breite zugeschnitten wird. Das Gitter zum Zurechtschneiden besitzt ein Muster aus 1 mm Quadraten, welches beim Zurechtschneiden auf die gewünschten Dimensionen hilft. Dieses Muster kann als Teil des Gehäuses selbst vorliegen oder auf das Gehäuse aufgedruckt oder auf ein Etikett aufgedruckt vorliegen, welches dann an dem Gehäuse befestigt wird. In der bevorzugten Ausführungsform ist das Muster auf ein klares Etikett aufgedruckt, welches an der Unterseite des unteren Gehäusebereichs (2) befestigt ist. Das Muster ist durch den klaren bis leicht getrübbten unteren Gehäusebereich (2) und das klare Material des Etiketts sichtbar. Die Positionierung des Etiketts oder des Aufdrucks auf der Unterseite des Gehäuses schließt die Möglichkeit der physikalischen oder chemischen Interaktion zwischen der Implantatvorstufe und dem Etikett oder Aufdruck aus.

[0079] Die Dimensionen der Vorrichtung hängen von den gewünschten Dimensionen der Implantatvorstufe ab. Zur Herstellung einer Implantatvorstufe mit einer Dicke von ungefähr 675 µm mit einer Länge und Breite von ungefähr 20 mm oder weniger sind die folgenden ungefähren Dimensionen geeignet. Die Abstandhalter (8 und 9) sind 675 µm dick, 0,5 cm breit und 2,5 cm lang. Die porösen Plastiksichten sind 4,5 cm lang und 3,0 cm breit mit einer Dicke von 0,3 cm. Das Gittermuster zum Zurechtschneiden (10) misst 3,5 mal 3,5 cm. Die Gehäusebereiche (1 und 2) messen ungefähr 7,5 cm mal 5 cm mit 30 cm tiefen Höhlungen für die porösen Plastiksichten. Für die richtige Kontrolle der Dicke muss das Gehäuse dergestalt entworfen sein, dass es so schließt, dass die Abstandhalter (8 und 9) fest zwischen zwei porösen Plastiksichten (6 und 7) gehalten werden, so dass die Koagulation innerhalb eines Spaltes vollzogen wird, welcher der Dicke der Abstandhalter entspricht.

Haftschicht

[0080] Um die Haftung der Implantatvorstufe an der Implantationsstelle zu verbessern, kann eine Haftschicht auf die Oberfläche des Gewebes aufgebracht werden und die gebildete Implantatvorstufe wird dann über der Haftschicht platziert. Die Haftschicht hilft vorzugsweise dabei, die Position der Implantatvorstufe zu halten, während diese in der Implantationsstelle zu einer festen Matrix koaguliert. Die Haftschicht umfasst eine bioabsorbierbare, biologisch abbaubare und/oder bioerodierbare Substanz, welche in der Lage ist, sowohl an der Oberfläche des Gewebedefekts als auch an der Oberfläche der Implantatvorstufe zu haften. Eine Haftschicht kann z. B. durch Aufbringen einer geringen, aber effektiven Menge der obengenannten flüssigen Polymerlösung im Form eines Kügelchens oder einer Beschichtung auf die Oberfläche des Gewebedefekts gebildet werden.

Trägerschicht

[0081] Um die Struktur und die Form der Implantatvorstufe zu halten, oder um die Implantatvorstufe direkt in vivo zu bilden, kann eine Trägerschicht auf die Oberfläche des Gewebes aufgebracht werden, und die Polymerlösung oder die gebildete Implantatvorstufe wird dann über der Trägerschicht platziert. Geeignete Materialien zu Verwendung bei der Bildung einer Trägerschicht schließen z. B. ein natürliches Körpermaterial wie verklumptes Blut oder andere Körperflüssigkeiten, eine wasserlösliche Substanz wie Gelatine oder wasserlösliches Polymer wie z. B. Polyvinylpyrrolidon und andere derartige Materialien ein.

[0082] Eine Trägerschicht aus verklumptem Blut kann z. B. gebildet werden, indem das Gewebe mit einer Nadel punktiert wird, um einen geringen aber effektiven Blutfluss zu generieren, der dann verklumpen gelassen wird. Eine gebildete Implantatvorstufe oder die flüssige Polymerlösung selbst können dann auf die Oberfläche der Trägerschicht in der Implantationsstelle aufgebracht werden.

[0083] In einer anderen Ausführungsform können Körnchen oder kleine Teile eines biologisch abbaubaren, porösen Materials wie Polymilchsäure, oxidierte Zellulose oder Gelatine und derartiges verwendet werden, um einen Gewebedefekt oder Hohlraum aufzufüllen, und daraufhin kann eine gebildete Implantatvorstufe auf das granuläre Trägermaterial aufgebracht werden, oder die Polymerlösung kann über der Trägerschicht verteilt werden, um die Implantatvorstufe zu bilden.

[0084] Eine weitere nützliche Trägerschicht ist eine feste Matrix mit einer porösen, schaumartigen Struktur. Eine derartige Matrix kann z. B. erhalten werden, indem Luft in die obengenannte Polymerlösung eingemischt wird, um eine schaumartige Konsistenz zu liefern, und die Mischung zu einer Matrix mit relativ großen Poren und/oder Hohlräumen koagulieren gelassen wird. Luftblasen können z. B. durch kräftiges Rühren der Polymerlösung, durch Einblasen von Luft in die Lösung mit einer Spritze und andere derartige Mittel in die Polymerlösung eingebracht werden. Es ist bevorzugt, dass ein wässrige Medium auf die Oberfläche der aufgeschäumten Mischung aufgebracht wird, um das Polymer zum Koagulieren zu bringen, so dass eine Matrix mit großen Hohlräumen gebildet wird.

[0085] Große Poren können in einer festen Trägermatrix ebenfalls erhalten werden, indem die Polymerlösung mit einem gasbildenden Agens wie z. B. einer Mischung aus Zitronensäure und Natriumkarbonat oder Bikarbonat kombiniert wird. Bei Kontakt mit einem wässrigen Medium reagiert das gasbildende Agens, so dass Gasblasen wie Kohlendioxid inner-

halb der koagulierenden Polymermatrix gebildet werden.

[0086] Dort wo ein Hohlraum zwischen dem Gewebedefekt und dem festen Implantat gewünscht ist, wird die Trägerschicht vorzugsweise aus einem wasserlöslichen und/oder hochresorbierbaren Material gebildet. Zum Beispiel kann die Trägerschicht eine wasserlösliche Substanz, die sich innerhalb von ein paar Tagen auflöst, wie z. B. ein Material aus oxidiertem Zellulose oder Gelatine wie Surgicel™ oder Gelfoam™, welche kommerziell bei der Johnson & Johnson Company und der Upjohn Company erhältlich sind; ein wasserlösliches Polymer wie Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol und Hydroxypropylzellulose und dergartiges; und andere derartige Substanzen umfassen. Vorzugsweise wird sich die wasserlösliche Trägerschicht innerhalb von etwa 1–14 Tagen, vorzugsweise etwa 2–4 Tagen nach der Implantierung der Implantatvorstufe auflösen.

[0087] In Fällen, bei denen es gewünscht ist, das Einwachsen von Gewebe in ein Substrat an der Implantationsstelle zu fördern, ist es bevorzugt, dass die Trägerschicht ein poröses Material umfasst, welches eine relativ längere Abbaurate besitzt. Geeignete Materialien schließen z. B. ein Polymilchsäure-Material, welches üblicherweise zur Verhinderung trockener Zahnhöhlen auf Stellen aufgebracht wird, an denen Backenzähne gezogen wurden, wie z. B. das kommerziell bei THM Biomedical, Inc. erhältliche Dri-lac™, und ein Hydroxyapatit-Material wie Interpore 200, welches kommerziell bei Interpore International erhältlich ist, ein. Vorteilhafterweise erlaubt es eine Trägerschicht aus einem porösen Material wie Polymilchsäure oder Hydroxyapatit, dass Blut die Matrix infiltriert und in ihr verklumpt, wodurch eine Nährstoffquelle zur Förderung des Einwachsens von Gewebe geliefert wird. Es wird darauf hingewiesen, dass das Einwachsen von Gewebe in die Trägermatrix schließlich die Trägerschicht zersetzt.

Kit zur Bildung einer Implantatvorstufe

[0088] Die Erfindung schließt auch ein Kit zur ex vivo Bildung einer Implantatvorstufe ein. Das Kit enthält in Kombination (i) eine Vorrichtung zur Bildung einer Implantatvorstufe wie oben beschrieben, welche vorzugsweise eine zweiteilige Vorrichtung ist, die entlang einer Seite mit einem Gelenk verbunden ist; (ii) ein oder mehrere Mittel als Abstandhalter, um einen Spalt oder Raum zwischen den beiden Hälften der Vorrichtung aufrecht zuhalten, wie z. B. eine Unterlegscheibe, ein Stab, Block oder dergartiges; (iii) ein oder mehrere Fläschchen oder andere Gefäße, welche die oben beschriebene Polymerlösung enthalten; und (iv) ein oder mehrere Fläschchen oder andere Gefäße, welche eine Quelle eines wässrigen Mediums wie Wasser, phosphatgepufferte Salzlösung und dergartiges enthalten. Das Kit kann weiterhin eine Pin-

zette oder ein anderes Mittel zum Aufheben und Halten der gebildeten Implantatvorstufe; eine Vorrichtung zum Ausmessen der Dimensionen des Gewebedefekts und/oder der Implantatvorstufe, wie z. B. eine kalibrierte Pinzette und dergartiges; eine geraserte Schablone und andere derartige Mittel zum Ausmessen der Dimensionen der Implantatvorstufe; ein Skalpell, eine Rasierklinge oder andere derartige Mittel zum Zurechtschneiden der Implantatvorstufe auf eine gewünschte Größe; und/oder einen Baumwolltupfer oder andere derartige Mittel zum Entfernen des wässrigen Mediums von der Oberfläche der Implantatvorstufe enthalten.

Verwendung der Implantatvorstufe

[0089] Die Implantatvorstufe kann zur Behandlung einer Vielzahl von Gewebedefekten verwendet werden. Die Implantatvorstufe kann durch bekannte chirurgische Techniken auf eine Implantationsstelle in einem tierischen Lebewesen, wie einen Hohlraum, einen Defekt, einen chirurgischen Einschnitt und dergartiges in einem harten oder weichen Gewebe aufgebracht werden.

[0090] Vorzugsweise wird die Implantatvorstufe, nachdem sie in die Implantationsstelle platziert wurde, innerhalb von etwa 0,5–4 Stunden, bevorzugter etwa 0,75–3 Stunden, noch bevorzugter etwa 1–2 Stunden im Wesentlichen zu einer festen aber formbaren Matrix koaguliert sein.

[0091] Zum Beispiel kann die Implantatvorstufe in einem Verfahren zur Behandlung eines Knochengewebedefekts wie einer Arm- oder Beinknochen-Fraktur, einem Zahndefekt und dergartigem verwendet werden. Vorzugsweise wird das Knochengewebe chirurgisch von dem benachbarten weichen Gewebe getrennt, um den Defekt freizulegen, und die Implantatvorstufe wird in den Knochendefekt gebracht, woraufhin die Implantatvorstufe in situ zu einem festen Implantat aushärtet.

[0092] In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Anwendung kann die Implantatvorstufe als Barriersystem zur geleiteten Geweberegeneration verwendet werden. Die Implantatvorstufe kann außerhalb des Körpers des tierischen Lebewesens gebildet und dann an einer Implantationsstelle wie einem Gewebe mit einem Hohlraum wie eine Periodontaltasche, einem Defekt in weichem Gewebe, einem chirurgischen Einschnitt, einem Knochendefekt und dergartigem angewandt werden. Nach dem Aufbringen auf die Geweberegenerationsstelle wird die Implantatvorstufe aushärten, so dass eine feste, mikroporöse Matrix gebildet wird, die eine Oberfläche bietet, über welche die Zelle wachsen kann. Um die Regeneration eines harten Gewebes wie Knochengewebe zu verstärken, ist es bevorzugt, dass die feste Implantatmatrix Unterstützung für neues Zellwachstum bietet,

welches die Matrix ersetzen wird, während diese langsam durch Körperflüssigkeiten absorbiert und erodiert wird.

[0093] Ein Beispiel der Anwendung der Implantatvorstufe als Barriersystem ist die Behandlung einer periodontalen Erkrankung. Für eine derartige Behandlung wird das Zahnfleischgewebe, welches die Zahnwurzel überdeckt, chirurgisch von der Zahnwurzel und dem Knochen eingeschnitten, so dass eine Zahnfleisch-Hülle oder -Tasche gebildet wird, und eine Implantatvorstufe wird in die Tasche und gegen den Knochen platziert. Nach der Einbringung wird das Gewebe vernäht, um die Tasche zu schließen und die Implantatvorstufe wird zu einem festen, mikroporösen Implantat aushärten gelassen.

[0094] Die Implantatvorstufe kann in der Implantationsstelle manipuliert werden, um sie an die Konturen des Gewebedefekts anzupassen. Zum Beispiel kann bei einem periodontalen Defekt der Zahnfleischlappen über die fest werdende Implantatmatrix, die gegen die freigelegte Wurzel und den Knochen platziert wurde, gezogen und Druck auf die Oberfläche des daraufliegenden Gewebes und die festwerdende Matrix ausgeübt werden. Die festwerdende Matrix ist verformbar und eine derartige Manipulation formt das Implantat so, dass es sich auf einer Seite an den Gewebedefekt, und auf der anderen Seite an die Konturen des darüberliegenden Gewebes anpasst. Das Gewebe kann zurückgezogen werden, um das Profil (d. h. die Form) der Implantatmatrix zu überprüfen, und weitere Mengen der Polymerlösung können optional zugegeben werden, um die Matrix aufzubauen, und Unregelmäßigkeiten aufzufüllen, wenn dies nötig ist. In Fällen, bei denen die Implantatvorstufe zu groß ist, kann ein Teil der gerinnenden Matrix entlang der Ränder des darüberliegenden Gewebes zurechtgeschnitten werden, wie z. B. knapp über dem Zahnfleischrand einer Zahnfleischtasche. Das Gewebe kann dann über der Implantatmatrix befestigt werden, um das Gewebe und das Implantat am Ort zu halten, z. B. durch Vernähen des Gewebes an allen Enden der Tasche.

[0095] Um das Anhaften der Implantatvorstufe an der Oberfläche des Gewebedefekts zu unterstützen, kann ein Kügelchen oder eine Beschichtung aus der obengenannten Polymerlösung auf den Defekt aufgebracht werden, um eine klebrige Oberfläche zu liefern. Die Implantatvorstufe oder die flüssige Polymerlösung können dann auf die Oberfläche des Kügelchens oder der Beschichtung aufgebracht werden.

[0096] Die Implantatvorstufe kann zur Befestigung eines Hauttransplantats an darunterliegendem Wundgewebe verwendet werden; und eine derartige Verwendung der Implantatvorstufe hilft dabei, Serom- oder Hämatombildung zu verhindern, und den Heilungsprozess zu beschleunigen. Vorzugsweise

schließt die Implantatvorstufe ein topisches Antibiotikum ein.

[0097] Die Implantatvorstufe kann auch zur Verbesserung des Wundverschlusses bei einem chirurgischen Einschnitt wie z. B. einem Einschnitt durch das Sternum bei einer Operation am offenen Herzen verwendet werden, indem das Sternum stabilisiert und die Heilung unterstützt wird. Bei einer derartigen Verwendung wird die Implantatvorstufe auf die beiden Seiten des Sternums aufgebracht, bevor das Sternum mit Metalldrähten und/oder Nähten geschlossen wird. Vorzugsweise schließt die Implantatvorstufe einen Wachstumsfaktor und/oder ein Antibiotikum ein.

[0098] Vorteilhafterweise bietet die Implantatvorstufe ein Mittel zur Befestigung eines Implantat-Artikels an einem Gewebe, welches im Allgemeinen mit einer Schleimschicht bedeckt ist, wie z. B. ein Zahnfleischgewebe. Die Implantatvorstufe erlaubt ebenfalls die Applizierung einer flüssigen Polymerlösung an einer Implantationsstelle ohne den unkontrollierten Fluss von Flüssigkeit in andere Bereiche als jene, die zur Behandlung identifiziert sind. Zum Beispiel wird die Verwendung der vorliegenden Implantatvorstufe bei der Behandlung eines periodontalen Defekts vorteilhafterweise die Ansammlung einer Polymerlösung in Bereichen zwischen Zahnwurzeln und der periodontalen Region, an der sich die Ligamentzellen befinden, verhindern. Die vorliegende Implantatvorstufe erleichtert ebenfalls eine bessere Anpassung eines Barriereimplantats an einer Stelle eines Gewebedefekts als andere im Handwerk bekannte und diskutierte Vorrichtungen.

[0099] Die mikroporöse Polymermatrix des Implantats ist des biologischen Abbaus, der Bioerosion und/oder Bioabsorption innerhalb der Implantationsstelle des tierischen Lebewesens fähig. Das jeweilige Polymer und das Molekulargewicht des Polymers können gemäß der gewünschten Zeitspanne variiert werden, über welche die feste Polymermatrix innerhalb der Implantationsstelle aufrecht erhalten werden soll, wie z. B. wenige Tage oder Wochen bis hin zu mehreren Jahren. Wenn das Implantat zur Steigerung von Zellwachstum und Geweberegeneration verwendet wird, ist es bevorzugt, dass die Polymermatrix mit einer Geschwindigkeit abgebaut wird, welche effektiv dabei ist, die Ersetzung der Matrix durch Zellwachstum der benachbarten Zellen oder Gewebe zu erlauben.

[0100] Die Formulierung der flüssigen Polymerlösung zur Herstellung der Implantatvorstufe und die Applikation der Implantatvorstufe und Polymerlösung in vivo werden letztlich gemäß der Einschätzung und des Protokolls des für den Patienten verantwortlichen Mediziners, wie eines Arztes oder – wenn angebracht – eines Zahnarztes, gestaltet werden. Die Auswahl der jeweiligen Formulierung der Inhaltsstoffe wird

durch den zuständigen Mediziner festgelegt. Ohne ein biologisch aktives Agens kann das aus der Implantatvorstufe resultierende feste Implantat als Struktur zur Förderung von Zellwachstum und Gewebewiederherstellung dienen. Mit einem biologisch aktiven Agens wird das Implantat nicht nur diesem Zweck dienen, sondern weiterhin die Eigenschaften des biologisch aktiven Agens vermitteln.

[0101] Die Mengen und Konzentrationen der Inhaltsstoffe in der Implantatvorstufe, welche dem Patienten zugeführt wird, wird im Allgemeinen effektiv sein, um die beabsichtigte Aufgabe zu erfüllen. Wenn diese Aufgabe das Ausfüllen eines Hohlraums ist, wird eine Implantatvorstufe mit geeigneter Größe und einer effektiven Menge an Inhaltsstoffen eingebracht, um diese Aufgabe zu erfüllen. Bei der Gabe eines biologisch aktiven Agens werden die Mengen und Freisetzungsraten den Empfehlungen des Herstellers des biologisch aktiven Agens folgen. Im Allgemeinen wird die Konzentration des biologisch aktiven Agens in der flüssigen Polymerlösung etwa 0,01–400 mg pro Gramm Polymerlösung betragen.

[0102] Die Erfindung wird mit Verweis auf verschiedene spezifische und bevorzugte Ausführungsformen und Techniken beschrieben werden. Es sollte jedoch verstanden werden, dass viele Variationen und Modifikationen durchgeführt werden können, ohne den Charakter und Rahmen der Erfindung zu verlassen.

BEISPIEL 1

Ex vivo Bildung einer Implantatvorstufe mit einem porösen Polyethylen-Substrat

[0103] Eine Polymermischung, umfassend etwa 37% Poly(DL-Lactid)(DL-PLA) und etwa 63% N-methyl-2-pyrrolidon (NMP) wurde hergestellt. Das DL-PLA besaß ein Molekulargewicht von etwa 65.000 Dalton (inhärente Viskosität in Chloroform etwa 0,50 dl/g). Polypropylen-Behälter wurden mit dieser Mischung so gefüllt, dass jeder etwa 0,8 g der Polymermischung enthält. Diese gefüllten Behälter wurden dann dadurch sterilisiert, dass sie Gammastrahlung bei einem Level von 25–35 kGy ausgesetzt wurden, was in einem finalen Molekulargewicht des DL-PLA von etwa 38.000 Dalton (inhärente Viskosität in Chloroform etwa 0,34 dl/g) resultierte.

[0104] Die in [Abb. 2](#) dargestellte Vorrichtung wurde verwendet, um eine Implantatvorstufe aus der flüssigen Polymermischung herzustellen. Die porösen Polyethylen-Substrate auf beiden Seiten des Gehäuses wurden mit etwa 2,5 ml steriler Salzlösung gesättigt. Zwei Polypropylen-Abstandhalter wurden auf dem porösen Polyethylen-Substrat auf der unteren Hälfte des Gehäuses (dem Raster zum Zuschneiden am nächsten) platziert, so dass sie parallel zu dem Ge-

lenk des Gehäuses und entlang der Kanten des porösen Polyethylen-Substrates lagen. Ein gefüllter Behälter der Polymermischung wurde geöffnet und der Inhalt (etwa 0,6 g) wurde auf das Zentrum des porösen Polyethylen-Substrates zwischen den Abstandhaltern ausgegossen. Das Gehäuse wurde geschlossen, verriegelt und nach sechs Minuten wieder geöffnet. Der halb feste Artikel wurde von dem porösen Polyethylen-Substrat entfernt, auf den angebrachten Bereich zum Zurechtschneiden gebracht und mit einer sterilen Rasierklinge zurechtgeschnitten.

[0105] Die Implantatvorstufe wurde visuell untersucht; Sie war undurchsichtig, halbfest und flexibel. Die Implantatvorstufe besaß eine zweiteilige Struktur, welche aus einer gelatinösen, halbfesten äußeren Schicht und einem flüssigeren inneren Kern bestand. Chemische Analyse zeigte, dass die Implantatvorstufe etwa 58% NMP enthält.

BEISPIEL 2

In vitro Bildung einer Implantatvorstufe

[0106] Eine Implantatvorstufe wurde wie oben in Beispiel 1 gebildet, mit der Ausnahme, dass das Gehäuse für acht Minuten geschlossen blieb. Dieser Artikel war fester als der Artikel aus obigem Beispiel 1.

BEISPIEL 3

In vitro Bildung einer Implantatvorstufe

[0107] Eine Implantatvorstufe wurde wie oben in Beispiel 1 gebildet, mit der Ausnahme, dass das Gehäuse für vier Minuten geschlossen blieb. Dieser Artikel war weniger fest als der Artikel aus obigem Beispiel 1.

BEISPIEL 4

In vitro Bildung einer Implantatvorstufe mit einem Glassubstrat

[0108] Zwei Abstandhalter mit einer ungefähren Dicke von 430 µm wurden hergestellt, indem zwei Sets von drei Mikroskop-Abdeckgläschen zusammengeklebt wurden. Diese wurden auf einen Mikroskop-Objektträger aus Glas gelegt, so dass ein Bereich zwischen ihnen frei blieb. Etwa 0,3 g derselben Polymermischung wie in Beispiel 1 wurden dann mit einer Spritze auf den Objektträger zwischen den Abstandhaltern verteilt. Ein Zerstäuber wurde verwendet, um die Polymermischung dreimal mit Wasser zu besprühen. Nach 30 Sekunden wurde das Besprühen mit Wasser wiederholt. Nach weiteren 30 Sekunden wurde ein weiterer Objektträger mit Wasser besprüht und dann auf die koagulierende Polymermasse und die Abstandhalter gepresst. Dieser zweite Objektträger wurde für 60 Sekunden am Platz gehalten und dann

entfernt. Die koagulierende Polymermasse wurde dann dreimal mit Wasser besprüht und für 60 Sekunden härten gelassen. Das dreimalige Besprühen mit Wasser und Härtenlassen für 60 Sekunden wurde dann wiederholt. Der Mikroskop-Objektträger aus Glas und die koagulierende Polymermasse wurden dann über ein Gitter aus 1 mm Quadraten gelegt. Eine sterile Rasierklinge wurde dann verwendet, um die Polymermasse auf die gewünschte Größe und Form zurechtzuschneiden. Das herausgeschnittene Stück wurde dann dreimal mit Wasser besprüht und für 60 Sekunden härten gelassen. Das überschüssige Wasser wurde dann mit einem Gazetupfer entfernt. Die undurchsichtige und flexible Implantatvorstufe war dann bereit zur Implantierung.

BEISPIEL 5

In vitro Bildung einer Implantatvorstufe mit einem Glassubstrat

[0109] Ein 2 Inch × 3 Inch Mikroskop-Objektträger mit einem auf der Unterseite eingepprägten 20 mm × 20 mm Muster wird auf ein 2 Inch × 3 Inch × ¼ Inch Gray-Lite #14 Glas mit dunklem Hintergrund gelegt. Auf die Oberseite des Objektträgers wurden 750 Mikron Unterlegscheiben aus nichtrostendem Stahl mit einem Durchmesser von 1 Inch gelegt. Je eine Unterlegscheiben wird auf die linke und rechte Seite des eingepprägten Musters gelegt. Eine wie in Beispiel 1 hergestellte Polymermischung wurde dann über den Objektträger geschichtet und geglättet, um jegliche Blasen oder unregelmäßige Bereiche zu entfernen. Sterile isotonische Salzlösung wurde vorsichtig auf die Mitte der flüssigen Polymerschicht getropft, wo sie sich seitwärts ausdehnte, so dass der gesamte Film bedeckt war. Die Salzlösung wurde für 1 Minute in Kontakt mit der Polymermischung gelassen, und zu dieser Zeit wurde die äußere Oberfläche oder Haut undurchsichtig. Die überschüssige Salzlösung wurde dann vorsichtig durch Luftspray oder einen Schwamm entfernt und der gesamte Vorgang wurde mit Zugabe weiterer Polymermischung und Salzlösung zur Koagulation des Polymers wiederholt. Nachdem die zweite Schicht 1 Minute gehärtet war, wurde ein normaler 1 Inch × 3 Inch Mikroskop-Objektträger aus Glas, der mit Salzlösung befeuchtet wurde, auf die Polymermischung aufgebracht und auf die Höhe der Unterlegscheiben aus nichtrostendem Stahl (750 µm) komprimiert. Zusätzliche Salzlösung wurde an der Seite des normalen Mikroskop-Objektträgers aus Glas gegeben, um die Unterseite des Objektträgers zu sättigen. Das komprimierte Material wurde für weitere 10 Minuten härten gelassen. Der normale Objektträger und die Unterlegscheiben wurden dann entfernt und der Implantatvorstufen-Film wurde mit einer einzelnen Rasierklinge auf die Dimensionen des periodontalen Defekts zugeschnitten.

BEISPIEL 6

Aufbringung einer Implantatvorstufe auf einen periodontalen Defekt

[0110] Ein mandibularer erster Molar eines 65-jährigen Mannes wurde aufgrund einer seit langem bestehenden Taschentiefe und Beteiligung einer Verzweigung zur Behandlung ausgewählt. Während des chirurgischen Eingriffs wurde ein Periodontallappen über die gesamte Dicke angehoben, der Defekt von Zahnstein befreit und die Wurzel planiert und die Dimensionen des Defekts wurden ausgemessen. Eine gemäß Beispiel 5 individuell hergestellte Implantatvorstufen-Barrieremembran wurde über dem periodontalen Defekt so aufgebracht, dass das Level des Kronenrandes angenähert und die knöchernen Ränder um 2 bis 3 mm überdeckt wurden. Das Vorstufenmaterial haftete direkt an dem Zahn und dem Knochen, ohne dass es am Ort festgenäht werden musste. Der Buccallappen wurde wieder über den Defekt und die Implantatvorstufe gebracht und an dem Lingualgewebe festgenäht. Ein Periodontal-Verbandmaterial wurde auf den Bereich des chirurgischen Eingriffs aufgebracht und eine Behandlung mit einem systemischen Antibiotikum wurde für 7 Tage durchgeführt. Nach einer Woche war die vollständig gebildete Barriere etabliert. Nach einem Monat war die Barriere ebenfalls vorhanden, aber aufgrund der Bildung von Granulationsgewebe zwischen der Barriere und der Zahnoberfläche buccal von der Zahnoberfläche versetzt. Bei der Untersuchung nach 6 Monaten war die Barriere nicht mehr offensichtlich und Epithel war über den früheren Bereich des Granulationsgewebes gewachsen. Die klinischen Sondierungsmessungen zu dieser Zeit zeigten, dass die Tiefe der Periodontaltasche von 5 mm auf 2 mm abgenommen hatte und das Niveau des Anhaftens von Gewebe am Zahn von 7 mm auf 4 mm zugenommen hatte. Die horizontale Verzweigungstiefe hatte ebenfalls von 5 mm auf 3 mm abgenommen. Alle klinischen Messungen deuteten auf eine gute Geweberegeneration an der Stelle des Defekts hin.

BEISPIEL 7

Behandlung unter Verwendung einer Implantatvorstufe in Kombination mit einer Trägerschicht

[0111] Eine Polymermischung kann wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt werden. Ein Oberschenkelknochen einer betäubten männlichen Ratte kann chirurgisch eingeschnitten werden, um einen Defekt zu erzeugen. Körnchen von oxidierte Cellulose (Surgicel™) können auf den Defekt aufgebracht werden, um die Blutung zu stoppen und den Defekt aufzufüllen. Eine wie in Beispiel 1 beschriebene hergestellte Implantatvorstufe kann auf die Oberfläche der Surgicel™ Trägerschicht aufgebracht werden. Das Gewebe wird dann wieder zurück geklappt und festgenäht.

Die Implantatvorstufe wird weiter aushärten, so dass eine feste Barrierematrix gebildet wird.

BEISPIEL 8

Behandlung, bei der die Implantatvorstufe in vivo auf einer Trägerschicht gebildet wird

[0112] Ein Oberschenkelknochen einer betäubten männlichen Ratte kann chirurgisch eingeschnitten werden, um einen Defekt zu erzeugen und Körnchen von oxidierte Cellulose (Surgicel™) können auf den Defekt aufgebracht werden, um die Blutung zu stoppen und den Defekt aufzufüllen. Eine wie in Beispiel 1 hergestellte Polymermischung kann dann direkt auf die Oberfläche der Surgicel™ Trägerschicht aufgebracht werden. Die Feuchtigkeit des Gewebedefekts wird bewirken, dass das flüssige Polymer teilweise aushärtet, so dass die gleiche Art von Implantatvorstufe gebildet wird, wie in Beispiel 1 beschrieben. Das weiche Gewebe wird dann wieder zurückgeklappt und festgenäht. Die so gebildete Implantatvorstufe wird weiter aushärten, so dass eine feste Barrierematrix gebildet wird.

BEISPIEL 9

Behandlung mit einer Implantatvorstufe, die ein biologisch aktives Agens umfasst

[0113] Eine Polymermischung kann wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt werden. Zu dieser Mischung können 5 Gewichtsprozent Doxycyclin-Hyclat gegeben werden. Ein Implantatartikel kann dann in vivo aus der Arzneimittel-/Polymer-Mischung wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt werden. Der Implantatartikel kann wie in Beispiel 6 beschrieben in einen periodontalen Defekt eingebracht werden. Das Doxycyclin wird aus dem festen Barriereimplantat verteilt werden, während dieses abgebaut wird, und Schutz gegen bakterielle Infektion bieten.

BEISPIEL 10

In vivo Bildung einer Implantatvorstufe in einem Knochen

[0114] Eine Polymermischung kann wie oben in Beispiel 1 beschrieben hergestellt werden.

[0115] Ein Oberschenkelknochen einer betäubten männlichen Ratte kann chirurgisch eingeschnitten werden und die Oberfläche des Einschnitts in das Knochengewebe kann mit einer dünnen Schicht einer phosphatgepufferten Salzlösung (PBS) beschichtet werden. Die Polymermischung (etwa 1–3 ml) kann aus einer Spritze oder einer Tropfpipette auf die Oberfläche des wasserbeschichteten Knochengewebes gegeben werden. Die Pufferlösung (etwa 1–3 ml) kann auf die Schicht aus der Polymermi-

schung gegeben werden. Nach 2–5 Minuten wird die Polymermischung koagulieren, so dass eine gelatinöse äußere Schicht mit einem flüssigen Inhalt einer Implantatvorstufe gebildet wird.

[0116] Die Implantatvorstufe kann mit Gewebe bedeckt, und das Gewebe festgenäht werden. Die Implantatvorstufe wird nach und nach zu einer festen Matrix aushärten. Nach 5–10 Tagen kann die Implantationsstelle wieder geöffnet werden und die Masse des Implantatartikels sollte durch das Einwachsen von Knochengewebe verdrängt worden sein.

Patentansprüche

1. Eine Polymerlösung, umfassend ein biokompatibles, biologisch abbaubares, wasserkoagulierbares thermoplastisches Polymer, ein biologisch aktives Agens und ein Freisetzungsraten-modifizierendes Agens, welches eine wasserunlösliche organische Substanz ist.

2. Eine Polymerlösung gemäß Anspruch 1, worin das Freisetzungsraten-modifizierende Agens ein organisches Lösungsmittel ist.

3. Eine Polymerlösung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin das Freisetzungsraten-modifizierende Agens ein Ester einer Mono-, Di- oder Tricarbonsäure, ein Polyhydroxyalkohol, eine Fettsäure, ein Glycerol-Triester, ein epoxidiertes Pflanzenöl, oder ein Sterol ist.

4. Eine Polymerlösung gemäß Anspruch 2 oder 3 worin das wasserunlösliche organische Lösungsmittel ein Ester einer Mono-, Di- oder Tricarbonsäure ist.

5. Eine Polymerlösung gemäß jeglichem der Ansprüche 1 bis 4, die ein viskoses oder festes Implantat ergibt, wenn sie in Körpergewebe injiziert wird.

6. Eine Polymerlösung gemäß jeglichem der Ansprüche 1 bis 5, worin die Polymerlösung geeignet zur Bildung eines in vivo Implantats ist.

7. Eine Polymerlösung gemäß Anspruch 6, worin das in vivo gebildete Implantat viskos oder fest ist.

8. Eine Polymerlösung gemäß jeglichem der Ansprüche 1 bis 7, worin das biologisch aktive Agens aus der Gruppe bestehend aus einem antibakteriellen Agens, einem antifungalen Agens, einem antiviralen Agens, einem entzündungshemmenden Agens, einem antiparasitischen Agens, einem anti-neoplastischen Agens, einem analgetischen Agens, einem anästhetischen Agens, einem Impfstoff, einem Zentralnervensystem-Agens, einem Wachstumsfaktor, einem Hormon, einem Antihistamin, einem osteoinduktiven Agens, einem kardiovaskulären Agens, einem geschwürehemmenden Agens, einem bron-

chienenweiternden Agens, einem gefäßerweiternden Agens, einem Geburtenregelungs-Agens und einem Fruchtbarkeitssteigernden Agens gewählt ist.

9. Eine Polymerlösung gemäß Anspruch 2, 3 oder 4, worin das organische Lösungsmittel die Fähigkeit besitzt, in Gewebeflüssigkeit hinein zu diffundieren.

10. Eine Polymerlösung gemäß jeglichem der Ansprüche 1 bis 9, worin das thermoplastische Polymer aus der Gruppe bestehend aus Polylactiden, Polyglycoliden, Polycaprolactonen, Polyanhydriden, Polyamiden, Polyurethanen, Polyesteramiden, Polyorthoestern, Polydioxanonen, Polyacetalen, Polyketalen, Polycarbonaten, Polyorthocarbonaten, Polyphosphazenen, Polyhydroxybutyraten, Polyhydroxyvaleraten, Polyalkylenoxalaten, Polyalkylensuccinaten, Polymalatsäure, Polyaminosäuren, Polymethylvinylether, Chitin, Chitosan, Copolymeren, Terpolymeren und Kombinationen daraus gewählt ist.

11. Eine Polymerlösung gemäß Anspruch 10, worin das thermoplastische Polymer aus der Gruppe bestehend aus Polylactid, Polycaprolacton, Polyglycolid, Polyhydroxybutyraten, Polyhydroxyvaleraten und Copolymeren, Terpolymeren und Kombinationen daraus gewählt ist.

12. Ein Verfahren zur Herstellung einer Polymerlösung, die nützlich zur Bildung eines in vivo Implantats ist, umfassend das Kombinieren eines biokompatiblen, biologisch abbaubaren, wasserkoagulierbaren thermoplastischen Polymers, eines biologisch aktiven Agens und eines Freisetzungsraten-modifizierenden Agens, welches eine wasserlösliche organische Substanz ist.

13. Ein Verfahren gemäß Anspruch 12, worin das Freisetzungsraten-modifizierende Agens ein wasserunlösliches organisches Lösungsmittel ist.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

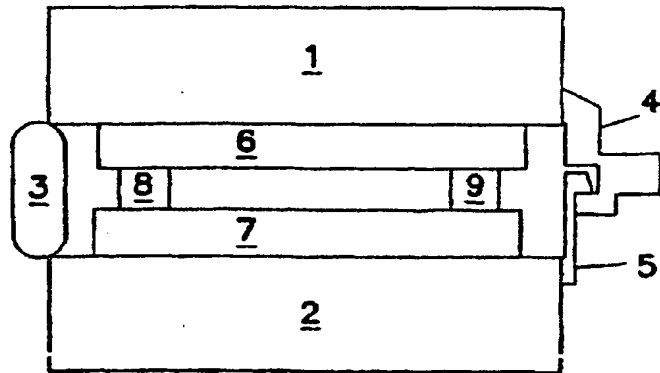


ABB. 1

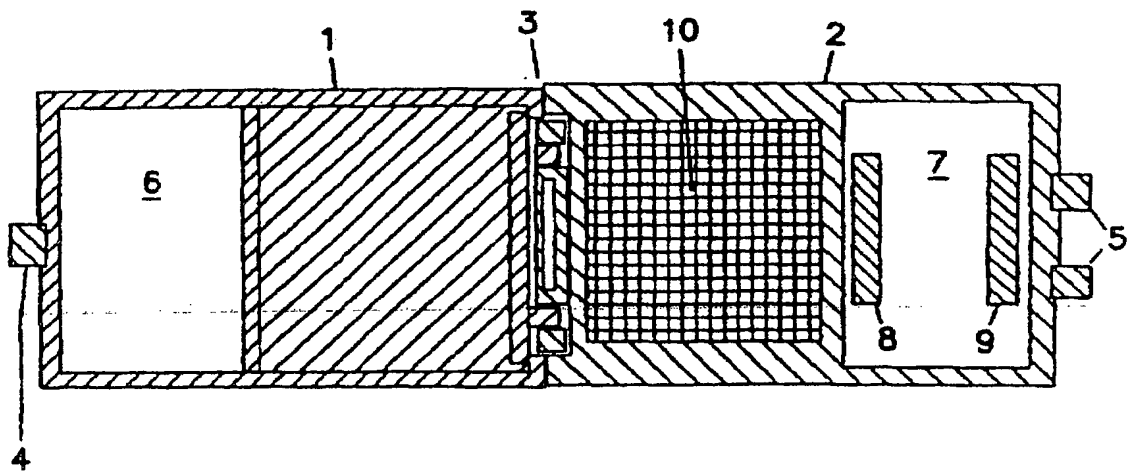


ABB. 2

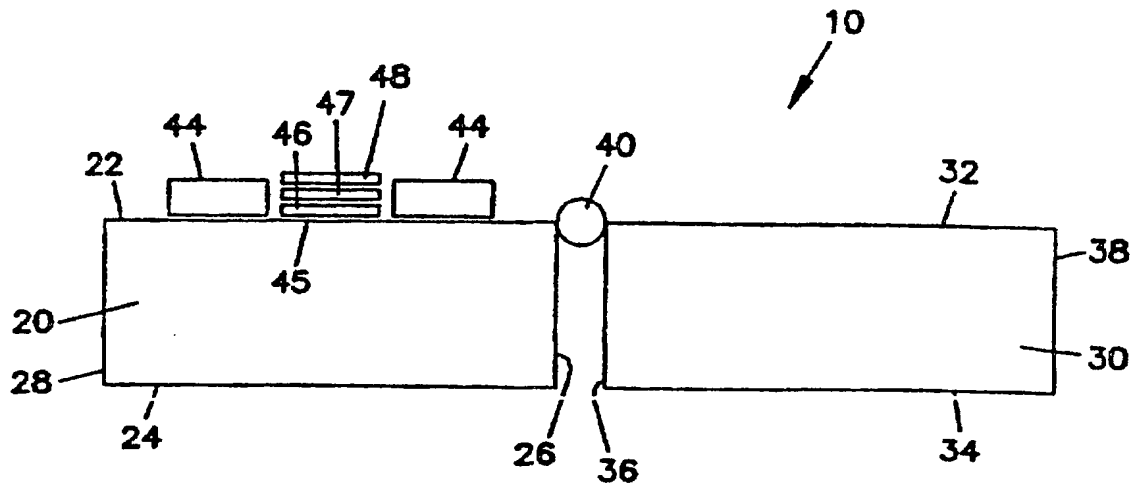


ABB. 3

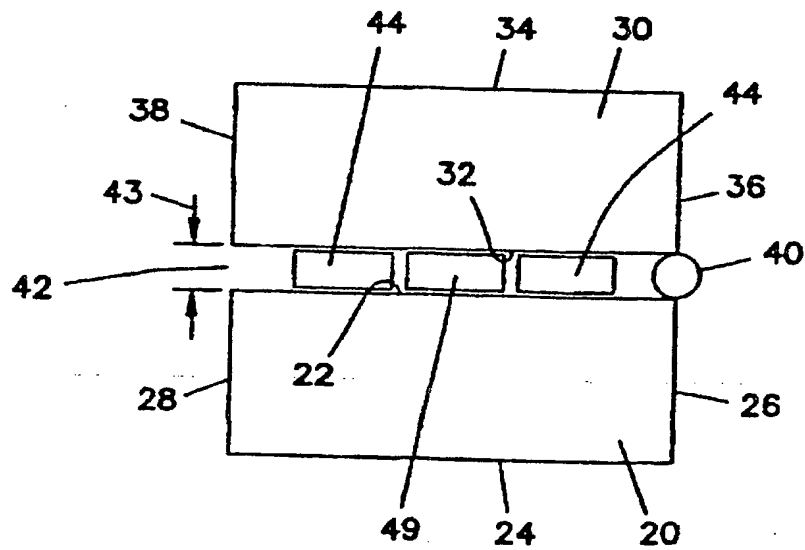


ABB. 4